UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1941-1942

N° 7

LES HYPERGLYCÉMIES PARADOXALES ASSOCIÉES A L'INSUFFISANCE SURRÉNALE

(Travail du Service de Clinique médicale)

Professeur : P. MAURIAC

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le vendredi 19 décembre 1941

PAR

Henry-Pierre-Marie-Jean VÉDRENNE

Né à Daglan (Dordogne), le 19 avril 1912
Diplômé de Médecine Coloniale

Examinateurs de la Thèse :

MM. MAURIAC, professeur ..... *Président.*
BONNIN, professeur .....
SIGALAS, professeur ..... *Juges*
DUBARRY, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE BIÈRE
18, Rue du Peugue, 18

1941

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536523_0003

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1941-1942

N° 7

LES HYPERGLYCÉMIES PARADOXALES ASSOCIÉES A L'INSUFFISANCE SURRÉNALE

(Travail du Service de Clinique médicale)

Professeur : P. MAURIAC

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le vendredi 19 décembre 1941

PAR

Henry-Pierre-Marie-Jean VÉDRENNE

Né à Daglan (Dordogne), le 19 avril 1912
Diplômé de Médecine Coloniale

Examinateurs de la Thèse :

MM. MAURIAC, professeur ..... *Président.*
BONNIN, professeur ..... } *Juges*
SIGALAS, professeur ..... }
DUBARRY, agrégé ..... }

BORDEAUX
IMPRIMERIE BIÈRE
18, Rue du Peugue, 18

1941

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen ..... M. MAURIAC.
Assesseur ..... M. LABAT.
Doyen honoraire ..... M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DENIGES, BEILLE, CHAVANNAZ, C. SIGALAS, SABRAZES, BEGOUIN, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ABADIE.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	MAURIAC. DUPERIE.
Clinique chirurgicale et gynécologique	JEANNENEY.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.
Clinique d'accouchements..	ANDERODIAS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique ..	DAMADE.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.
Hygiène	LEURET.
Médecine légale et déontologie	LANDE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale ..	RECHOU.
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Zoologie et parasitologie..	SIGALAS.
Médecine expérimentale ..	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique..	TEULIERES.

	MM.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	ROCHER.
Clinique médicale des maladies des enfants	CRUCHET.
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ.
Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques..	N.
Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	N.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Hydrologie thérapeutique et climatologique	CREYX.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.

LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). CHARRIER (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	DUFOUR.
Physiologie	FRANCK.
	PIECHAUD.
Médecine générale	DELMAS-MARSALET. DE GRAILLY. FONTAN. BROUSTET. DERVILLEE. SARIC. DUBARRY. LOUBAT.
Chirurgie générale	MASSE. DARGET. MAGENDIE. POUYANNE.

	MM.
Obstétrique	RIVIERE. MAHON.
Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
Physique médicale	N.
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie..	CASTAGNOU.
Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD.
Pharmacie	MESNARD. GRANGER.
Histoire naturelle médicale et parasitologie	R. MANDOUL.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	N.
Accouchements	RIVIERE.
Puériculture	FAUGERE.
Zoologie et parasitologie..	R. SIGALAS.
Médecine légale	DERVILLEE.
Urologie	DARGET.
Législat. pharmaceutique..	POPLAWSKI.
Ophtalmologie	BEAUVIEUX.

	MM.
Physique médicale et pharmaceutique	N.
Anatomie	J. BEAUVIEUX.
Chimie minérale	CASTAGNOU.
Botanique	GIRARD.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Bactériologie	MOUREAU.
Physiologie	LIARD.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MÈRE, A MON PÈRE

J'offre ce modeste travail en témoignage de ma profonde tendresse.

A MES FRÈRES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES AMIS DU BORDEAUX-ÉTUDIANTS-CLUB

A Monsieur F. MARCHEGAY

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MES JUGES

A Monsieur le Docteur LAVIAL

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE DE LA FACULTÉ DE BORDEAUX
ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX
MÉDAILLE D'OR
CROIX DE GUERRE 1939-1940

Qui nous a inspiré le sujet de notre travail et nous a guidé dans son élaboration.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre amitié reconnaissante.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURIAC

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
CORRESPONDANT NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien accepter l'hommage de notre respectueuse reconnaissance.

INTRODUCTION

L'insuffisance surrénale se présente en clinique comme un syndrome caractérisé par : une mélanodermie généralisée, plus marquée sur les parties découvertes et les organes génitaux, mais touchant aussi les muqueuses; une grande asthénie avec diminution de la force musculaire; une hypotension artérielle; des troubles digestifs (anorexie, vomissements, diarrhée, constipation); des douleurs lombo-abdominales; de l'amaigrissement; de l'hypothermie. Au point de vue humoral : une diminution de la réserve alcaline, du métabolisme basal, de la glycémie, du glutathion, de la chlorémie; de l'hyperazotémie, de la créatinurie.

La maladie d'Addison, quoique fréquente, est rarement pure. Dans la grande majorité des cas, la glycémie est abaissée. Il est, en effet, évident que, lorsque l'incrétion surrénale s'annule ou diminue, la régularisation hydrocarbonée entre en déséquilibre et tend nettement vers l'hypoglycémie. Expérimentalement, il y a une chute graduelle de la glycémie chez l'animal auquel on a extirpé les glandes surrénales.

L'addisonien présente, en outre, une grande sensibilité à l'épreuve d'hypoglycémie provoquée par l'insuline. Marañon l'a utilisée comme test biologique de mise en évidence des insuffisances surrénales frustes.

Cependant, certains auteurs (Snell-Rowntree) pensent que l'hypoglycémie n'est pas un signe pathognomonique, ni constant. En effet, Maranon, étudiant la glycémie dans trente-cinq cas de maladie d'Addison, a trouvé les résultats suivants :

Glycémie au-dessus de 1,2 ‰ : 1 cas (3 %).
Glycémie normale (comprise entre 1,2 et 0,9 ‰) : 8 cas (25 %).
Glycémie au-dessous de 0,9 ‰ : 25 cas (71 %).

Nous remarquons que si, dans 71 % des cas, la glycémie est abaissée, elle peut aussi être normale (25 %) et il peut même y avoir hyperglycémie (3 %).

C'est à l'étude de cette hyperglycémie paradoxale, que nous nous sommes attaché.

Nous avons relevé dans la littérature, treize observations de ce genre, que nous rapportons. Dans quatre autres cas, nous n'avons pu recueillir assez de renseignements, aussi nous ne faisons que les citer : F. N. Allan a noté deux cas de diabète associé à une maladie d'Addison sur 115 cas de maladie d'Addison (1,75 %) et plus de 3.000 diabètes (0,03 %) ; Unverricht un cas; Heller un cas sur 800 maladies d'Addison (0,15 %).

Au cours de ce travail, nous étudierons les facteurs étiologiques, l'anatomie pathologique, l'expérimentation, les particularités venant de l'association des deux maladies, son pronostic et son traitement.

Nous regrettons que les événements actuels nous aient empêché de profiter des données étrangères les plus récentes, au point de vue expérimental et thérapeutique.

CHAPITRE PREMIER

DONNÉES CLINIQUES

Nous rapportons, *in extenso*, une observation recueillie dans le service de M. le professeur Mauriac et douze autres observations, résumées, déjà publiées, d'hyperglycémie associée à une insuffisance surrénale. Seule, celle de J. W. Ogle n'a pu être retrouvée. Les deux cas de Allan, celui de Unverricht et celui de Heller ne sont pas développés, faute de renseignements. Nous n'exposerons pas l'observation de Creyx, Hirsch et Ringgenbach concernant les troubles dynamiques de la glycémie au cours d'une maladie d'Addison : la glycémie basale est normale, sans glycosurie, et l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par l'ingestion de 20 grammes de glucose est normale ; l'hyperglycémie adrénalinique donne une flèche de 0,44 et l'épreuve d'hypoglycémie provoquée fut interrompue.

Nous croyons intéressant de présenter ces observations en plusieurs groupes :

Surrénalite tuberculeuse et hyperglycémie.

Surrénalite atrophique et hyperglycémie.

Surrénalite tuberculeuse associée au diabète bronzé.

Diabète bronzé avec insuffisance surrénale.

Diabète associé à une insuffisance surrénale d'origine indéterminée.

a) **Surrénalite tuberculeuse et hyperglycémie.**

Observation I (1).

(Due à l'obligeance de M. le professeur Mauriac).

Le malade, L... Marcel, 25 ans, comptable, entre à l'hôpital Saint-André le 12 décembre 1938, pour douleurs lombaires en ceinture et asthénie considérable.

Le début des algies remonte au mois de mai 1937 : les douleurs étaient bilatérales, très intenses, intermittentes, à prédominance droite, non influencées par la toux. Ce qui paraissait remarquable, c'est que le repos au lit les calmait et la mobilisation de la colonne vertébrale, surtout en flexion latérale droite, les accentuait. On porta le diagnostic de Mal de Pott, sur l'existence de douleurs spontanées et provoquées par la pression des corps vertébraux, d'une légère déformation au niveau de la colonne lombaire. La radiographie montra un pincement net du disque intervertébral L_1-L_2, et de petites géodes à la partie inférieure de la première vertèbre lombaire. Bien que le malade fût alors immobilisé sur un matelas, il continua à souffrir. Devant l'absence d'amélioration, on cessa le traitement le 1er septembre 1937.

Le malade présenta alors des troubles digestifs avec diarrhée fréquente, non fétide, sans coliques, parfois sanglante. Les douleurs s'atténuèrent, mais, en novembre 1937, le patient était toujours faible et alité. Une angine de nature mal définie survint.

Depuis quinze jours, l'état s'aggrave progressivement. Le malade est en proie à une asthénie profonde, invincible. La moindre parole ou le moindre geste l'épuisent. Il reste sur sa couche à demi somnolent, hébété, voire même délirant. Il n'a pas d'appétit et vomit tout ce qu'il prend; cependant, il ne souffre pas de la tête.

Dans ses antécédents, on note une pleurésie séro-fibrineuse à l'âge de 18 ans; sa mère serait morte de bacillose pulmonaire.

A l'examen, on est impressionné par la gravité de l'état de ce

(1) Recueillie dans le service de M. le professeur Mauriac et déjà présentée par Mlle A. Gosset dans sa thèse.

malade, prostré, indifférent à tout ce qui l'entoure. L'adynamie l'empêche de donner des renseignements sur l'histoire de sa maladie. Les yeux sont fixes, le faciès aux traits tirés, est immobile et stuporeux. Le malade ne peut s'asseoir dans son lit et lorsqu'on lui commande de tirer la langue, la pointe ne dépasse pas les arcades dentaires. L'adynamie domine le tableau clinique : elle est à la fois physique et psychique.

Une pigmentation cutanée discrète est répartie irrégulièrement : jaune sale, un peu ardoisée au niveau de la région péri-buccale et péri-orbitaire. Les lèvres sont recouvertes de fuliginosités, comme tatouées de taches brun-violacé; les gencives, la face interne des joues, portent des taches jaune-violacé ou brun violacé, leur muqueuse est jaune-brunâtre. Tout le corps est pigmenté, et les parties découvertes sont moins foncées que les parties couvertes (dos de la main, racine des ongles, dont la lunule est violacée). Sur le fond jaune-brun de la peau, on note, par places, un petit piqueté ardoisé. Les cicatrices de pointes de feu de la région lombaire sont nettement hyperpigmentées, ainsi que les aréoles des seins, la peau du scrotum et du pénis.

Malgré cette pigmentation, l'anémie est frappante : elle transparaît au niveau des conjonctives. Il n'y a pas de ganglions, la rate n'est ni palpable, ni percutable.

La palpation des régions lombaires est légèrement douloureuse. L'examen de la colonne vertébrale est entièrement négatif. Il n'y a pas de signes fonctionnels urinaires.

Du côté de l'appareil digestif, malgré les vomissements et la diarrhée, on ne note rien d'anormal.

Les bruits du cœur sont à peine perceptibles et rapides, sans arythmie ni bruits surajoutés. Le pouls bat 120 à 124 fois par minute. La tension artérielle, imprenable à l'entrée, a, actuellement, une maxima de 5, une minima de 2, un indice de 2 1/2.

L'examen du système nerveux montre des réflexes un peu vifs à tous les étages. L'asthénie psychique est considérable et le malade ne peut préciser son histoire. A la confusion mentale, s'ajoute un délire hallucinatoire. Il ne reconnaît pas les membres de sa famille. La force musculaire est très diminuée. Il n'y a pas de troubles senso-

riels. Les pupilles réagissent à la lumière, mais ne tiennent pas la contraction myotique.

L'examen de l'appareil pulmonaire est difficile en raison de l'asthénie du malade qu'il faut stimuler énergiquement pour n'obtenir de lui, au prix d'efforts pénibles, qu'une respiration artificielle à peine audible. On note quelques râles sous-crépitants à la base droite, sans modification de la sonorité et des vibrations.

Les examens, pratiqués dès le 13 décembre 1938, ont donné les résultats suivants : la radiographie pulmonaire montre une accentuation de la trame péribronchique, un cœur en goutte. Sur la radiographie des régions surrénales, on trouve les lésions de la colonne vertébrale précédemment décrites. On distingue l'ombre de la surrénale gauche dans l'angle costo-vertébral de la onzième vertèbre dorsale. Il n'y a pas de calcification des régions surrénales.

Le métabolisme basal est de : + 10%.

La formule hémoleucocytaire donne :

Hémoglobine : 75%.
Hématies : 3.952.000.
Leucocytes : 8.000.
Lymphocytes : 31%.
Monocytes : 7%.
Polynucléaires neutrophiles : 54%.
Polynucléaires éosinophiles : 7%.
Polynucléaires basophiles : 1%.

Réactions de Hecht et Menicke : négatives.
Glycémie : 1 gr. 50.
Cholestérolémie : 1 gr. 50.
Lipides totaux : 5 gr.
Urée : 1 gr. 55.
Globules ‰ : 400.
Plasma ‰ : 600.

Rapport érythroplasmatique : $\frac{400}{600} = 0{,}66$

Chlore total : 2 gr. 18.
Chlore plasmatique : 2 gr. 43.
Chlore globulaire : 1 gr. 80.

Rapport $\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plasmatique}} = 0{,}74$

Sérum albumine : 55.

Globuline : 27.

Protides totaux : 82.

Rapport $\frac{\text{sérum albumine}}{\text{globuline}} = 2{,}03$

Natrémie : 3 gr. 06.

Kaliémie : 0 gr. 26.

Urines : 0 gr. 08 d'albumine. Pas de sucre, pas d'acétone.

Il n'a pas été fait de réserve alcaline.

Un traitement institué avec :

Extrait cortico-surrénal Byla : une ampoule par jour, soit 1 gr. 50 d'organe frais.

Adrénaline : deux milligrammes.

Cystéine : une ampoule.

Solucamphre.

Eau de Vichy.

Chlorure de sodium : 5 gr. par jour en cachets, amène une amélioration appréciable : le malade parle un peu, mais délire toujours. L'état reste précaire. La tension artérielle a une maxima de 8, une minima de 4, un indice de 1 1/2. La température oscille entre 37° le matin et 38° le soir. Le pouls est toujours dissocié et rapide. Le 17 décembre 1938, l'urée sanguine est à 0 gr. 35. La tension artérielle est montée à 9 pour la maxima, à 5 pour la minima, l'indice est de 1. La rechloruration, faite du 13 au 17 décembre, fait passer le chiffre du chlore total de 2 gr. 18 à 2 gr. 84, et celui de l'urée de 1 gr. 55 à 0 gr. 35. Dans les urines, l'albumine est de 0 gr. 60, la glycosurie de 1 gr. 10. Les cylindres n'ont pas été recherchés.

A partir de cette date, apparaît un syndrome méningé fruste, avec céphalée, vomissements, raideur de la nuque, sans signe de Kernig. La raie vaso-motrice de Trousseau existe. Une ponction lombaire est pratiquée le 19 décembre : elle montre la présence de 10,5 lymphocytes à la cellule de Nageotte. La recherche du bacille de Koch est négative. L'albumine est de 0 gr. 32, le glucose de 0 gr. 58, les chlorures de 7 gr. 2.

Ce syndrome méningé fruste avec confusion mentale (délire onirique et hallucinatoire) persiste jusqu'à la mort, survenue le 23 décembre 1938. Pendant cette période, on ne note aucune aggravation du syndrome méningé (pas de signe de Kernig). Le pouls, qui oscillait de 104 à 128, varie de 104 à 90, et coïncide avec la température normale. La tension se maintient à 9-5, indice 1,5. La diurèse reste entre 1 l. 500 et 1 l. Le dernier jour, la température passe de 37°2 à 39°6 et le pouls de 90 à 116. La durée du syndrome méningo-encéphalique fut de sept jours.

Examen anatomo pathologique. — Le formolage du névraxe a été fait quelques heures après la mort, et l'autopsie pratiquée le lendemain du décès.

A l'ouverture de l'abdomen, on ne note pas de liquide d'ascite; il n'y a pas de granulations sur le péritoine.

L'examen de la fosse lombaire droite révèle la présence d'un abcès froid de la gaîne du psoas, de la grosseur d'un œuf de poule, au niveau de la deuxième vertèbre lombaire. Il paraît venir du disque intervertébral L_1-L_2.

Le foie (poids 1 kg. 500), la vésicule, le rein droit, le sympathique lombaire droit, ont un aspect normal, ainsi que la thyroïde.

L'exploration de la fosse lombaire gauche permet de noter que le volume de la capsule surrénale est le double du volume normal, qu'il existe des granulations tuberculeuses au niveau du hile de la rate, d'aspect normal par ailleurs. Le rein gauche et le sympathique lombaire gauche paraissent sains.

Les capsules surrénales droite et gauche ont la couleur et la dureté du marron cru. Il n'y a pas de parenchyme surrénal sain.

On libère le poumon droit d'une symphyse pleurale complète et on découvre des lésions cicatricielles au sommet; tandis qu'à gauche on ne relève que peu d'adhérences, il n'y a pas lésions macroscopiques du poumon gauche. Dans le médiastin, quelques ganglions sont calcifiés.

Le péricarde, dont la surface est sans granulation, a contracté quelques adhérences et contient un gros épanchement. Le cœur paraît normal.

Examen histologique. — Capsules surrénales : Le fragment exa-

miné est occupé dans sa majeure partie par du caséum. A la périphérie, se voient des amas de cellules épithélioïdes et lymphocytiques avec, par place, des cellules géantes du type Langhans. La recherche du bacille de Koch a été positive.

La peau a été traitée par l'imprégnation argentique (Méthode de Mawas); les cellules de la couche basale de l'épithélium et celles de la couche muqueuse sont beaucoup plus riches en pigment qu'une peau normale. La réaction de Perls est négative.

Les fragments de nerf sympathique et un ganglion ne présentent pas d'altérations appréciables.

Rein. — Les lésions congestives sont caractérisées par la turgescence des bouquets glomérulaires avec vaso-dilatation des capillaires. On note, dans beaucoup de glomérules, une multiplication appréciable des noyaux, avec tassement de la capsule de Bowmann. Pas d'altérations des tubes contournés et urinifères. Autour de certains vaisseaux, dont la lumière est perméable, se voient des nappes collagènes plus ou moins développées.

Pancréas. — La structure en est bien conservée, pas de sclérose appréciable : les îlots de Langherans sont nombreux et bien différenciés. Les cellules excrétrices et les tubes excréteurs présentent une structure normale. Pas de vaso-dilatation capillaire appréciable. La coloration par le bleu de Prusse ne décèle pas de pigment ferrique. Mesure des surfaces parenchymateuses endocrine et exocrine : Tissu endocrine : 0,078 gr. (de papier se rapportant à des surfaces de glande endocrine). Tissu exocrine : 4.790 gr. (de papier se rapportant à des surfaces de glande exocrine). Pourcentage (en surface) : 1,62.

Myocarde. — On ne note pas de dégénérescence de fibre, pas de sclérose. La coloration au carmin de Best indique une diminution considérable du glycogène dans les fibres cardiaques. Des zones entières ne contiennent pas une granulation; ailleurs, quelques cellules contiennent de rares granulations.

Muscle. — L'examen ne révèle aucune lésion. La recherche du glycogène a été légèrement positive dans quelques cellules.

Foie. — Les lésions histologiques consistent dans une vaso-dila-

tation généralisée des capillaires; pas de cirrhose, pas de nodule infectieux. La coloration au bleu de Prusse décèle quelques rares dépôts de pigment ferrique.

Rate. — Il existe une sclérose frappante de la capsule qui donne des travées fibreuses à l'intérieur du parenchyme et des nappes de collagène autour des vaisseaux. Les corpuscules de Malpighi sont bien reconnaissables, mais leurs artères présentent un épaississement marqué de la paroi; pas de nodules infectieux, pas de formations histologiques rappelant la tuberculose. Après coloration au bleu de Prusse, on note une grande quantité de pigment ferrique.

Testicules. — La sclérose, par endroits, étouffe complètement les tubes séminifères. On ne voit pas de lésion tuberculeuse.

La glande thyroïde n'a pas été examinée histologiquement.

Cerveau. — A sa superficie, il a un aspect légèrement congestif : congestion diffuse. Les méninges ne présentent aucun voile, aucun épaississement, en particulier à la base du cerveau. Il n'existe pas de granulations visibles. Sur coupe, la congestion encéphalique est plus marquée, d'une part au niveau du noyau externe du thalamus, d'autre part dans la région sous-thalamique et dans le mésocéphale. L'aspect congestif est moindre dans le cervelet.

L'examen microscopique a été pratiqué sur de nombreux fragments, prélevés en différents points du cortex cérébral et au niveau des noyaux gris centraux, colorés par les techniques de Nissl, Bielschowsky, Spielmayer, sur coupes à congélation, avec hématine-picro-ponceau, Mallory et van Gieson, sur coupes à la paraffine. Cet examen, malgré sa minutie et la précision des techniques nouvelles, n'apporte pas de renseignements beaucoup plus précieux que ceux fournis par l'examen macroscopique. Il confirme la réalité d'une congestion encéphalique, portant aussi bien sur la substance grise que sur la substance blanche, congestion accompagnée de dilatation capillaire apparente. Il révèle aussi l'existence d'un léger œdème cérébral, siégeant au niveau des couches périphériques des cellules de la substance grise. Mais il ne permet pas d'affirmer la réalité d'altérations cellulaires indiscutables, aussi bien dans la région frontale que dans la région rolandique, les éléments cellulaires se montrent avec leurs caractéristiques habituelles.

Les corps de Nissl ne paraissent pas altérés et les neurofibrilles ont leur aspect de finesse et de régularité que l'on observe dans les cerveaux indemnes d'altérations pathologiques. Pas de satellitose, pas d'infiltrations cellulaires périvasculaires. Les tuniques des vaisseaux sont également normales.

Au niveau du mésocéphale, l'aspect est identique : pas d'altération évidente des cellules, mais une congestion vasculaire indiscutable, plus marquée au niveau de la protubérance et du bulbe que dans les pédoncules.

La région infundibulo-tubérienne a été l'objet d'un examen spécial par des coupes vertico-frontales sériées. Cet examen attentif n'autorise pas à tirer, à partir de l'anatomie pathologique, des conclusions au sujet de l'hyperglycémie constatée chez ce malade.

Comme l'examen macroscopique, l'observation microscopique n'a montré enfin aucune lésion méningée.

La moelle n'a pu être prélevée.

En résumé, il s'agit d'un malade dans l'histoire duquel on relève une pleurésie séro-fibrineuse en 1931 et un mal de Pott lombaire avec abcès froid en mai 1937. Depuis dix-neuf mois, s'est installée une maladie d'Addison typique caractérisée par une asthénie marquée, une pigmentation cutanéo-muqueuse mélanique, de l'hypotension artérielle, des troubles digestifs et des douleurs abdominales.

Les examens biologiques, auxquels a été soumis le malade, montrent :

1° Une albuminurie de 0 gr. 08, avec hyperazotémie et hypochlorémie globale. Après rechloruration, l'azotémie et la chlorémie sont revenues à la normale, malgré l'augmentation de l'albumine à 0 gr. 60. Il est vraisemblable que cette azotémie était liée à l'hypochlorémie plus qu'à la congestion rénale avec albuminurie.

2° Une hyponatrémie à 3 gr. 06, une hyperkaliémie à 0 gr. 26, tous signes classiquement cités dans la maladie d'Addison.

3° Une hyperglycémie à 1 gr. 50 constatée avant tout

traitement cortico-surrénal ou adrénalinique, qui, par la suite, s'est accompagnée de glycosurie minime à 1 gr. 10.

Nous envisageons trois hypothèses pour expliquer le mécanisme de cette hyperglycémie :

La congestion de l'hypothalamus et des noyaux paraventriculaires relevée à l'examen anatomo-pathologique a pu provoquer l'hyperglycémie, soit par un mécanisme neurohormonal (l'excitation de l'antéhypophyse est diabétogène), soit par excitation haute du sympathique qui agit indirectement sur les centres régulateurs sous-jacents (bulbe, segment médullaire de C_7 à D_3) : l'influx nerveux, transmis par la chaîne sympathique et le splanchnique a pu entraîner directement la glycogénolyse sans intervention de la surrénale.

Les lésions bacillaires de la surrénale et, surtout, l'abcès froid du psoas et les lésions pottiques lombaires, ont pu exciter le sympathique voisin et le splanchnique, excitation qui aurait amené l'hyperglycémie.

Enfin, la régulation hormonale de la glycémie a pu être troublée par insuffisance d'incrétion ou d'excrétion insulinique malgré un développement normal des îlots de Langherans.

La bénignité de l'atteinte hépatique (vaso-dilatation des capillaires), l'absence de lésions pancréatiques et la simple congestion cérébrale nous inclinent à écarter l'hypothèse d'une pathogénie hépatique pancréatique ou encéphalique, et à nous rattacher plutôt à celle d'un déséquilibre vago-sympathique ou d'un hyperfonctionnement thalamo-hypophysaire.

Observation II.

(Résumée).

Cas de diabète associé à une tuberculose des glandes surrénales.

(Ch. Montgommery).

Un homme de 45 ans entre, le 20 janvier 1902, à l'hôpital et meurt cinq jours après.

Ses antécédents héréditaires et collatéraux sont suspects au point de vue bacillaire.

Il y a 18 mois le diabète apparaît, en même temps qu'un fort amaigrissement et de l'asthénie. Il y a une semaine, le malade contracte une congestion pulmonaire.

A l'examen, on est frappé par l'amaigrissement, l'anémie et l'asthénie du malade. On note des signes de congestion pulmonaire : douleur thoracique gauche, toux, expectoration abondante, mucopurulente, striée de sang. En plus d'une certaine fétidité, l'haleine a l'odeur d'acétone. L'examen des crachats aurait montré la présence de B. K. et de streptocoques. Les bruits du cœur sont normaux quoique faibles et arythmiques. Le pouls est petit et irrégulier. Les pupilles sont normales.

Formule hémoleucocytaire pratiquée le 21 janvier : Hémoglobine : 54%. Hématies : 3.940.000. Leucocytes : 10.000.

Température : 37°5.

Pouls : 78 à 120.

Respirations : 18 à 27 par minute.

Du 21 au 24 janvier, les urines (1 l. 140 à 1 l. 200) contiennent environ 30 gr. de glucose par litre, de l'acétone et de l'acide diacétique.

Après une amélioration apparente, la mort est subite.

La nécropsie est pratiquée 24 heures après. On note :

Un abcès gangréneux du poumon avec pleurésie aiguë séro-fibrineuse.

La dégénérescence graisseuse du foie et du cœur.

Une pancréatite chronique interstitielle.

L'atrophie de la surrénale droite.

Au point de vue histologique, la surface du pancréas est grossièrement nodulaire; les espaces interlobulaires sont déprimés ou remplis de liquide séreux. A la coupe, la glande a une consistance dure et uniforme, avec accroissement généralisé du tissu conjonctif.

L'examen microscopique révèle aussi une tuberculose extensive des surrénales, avec conservation par endroits de tissu sain; plus particulièrement, le cortex de la surrénale gauche est jaune de chrome, la médullaire blanche, d'aspect lardacé. Les cellules corticales

contiennent du pigment jaune. Le centre de la médullaire est modérément infiltré de cellules lymphoïdes.

Pour Ch. Montgommery il n'y a pas de relation évidente dans la coïncidence de ces deux affections. Bien que les surrénales fussent presque entièrement touchées par le processus tuberculeux, ce qui supprime un facteur important d'hyperglycémie, il nous semble que le diabète puisse s'expliquer par les lésions pancréatiques.

b) **Surrénalite atrophique et hyperglycémie.**

Observation III
(Résumée).

Association de maladie d'Addison et de diabète sucré.
(John J. Arnett).

Une femme de 39 ans voit apparaître aux bains de mer, en 1923, une pigmentation cutanée anormale, qui augmente au cours de l'hiver suivant. Elle devient asthénique, présente des nausées et des céphalées, elle maigrit. Puis elle note, quelques mois après le début des troubles, de la polyurie, de la polyphagie, de la polydypsie, de la glycosurie. Elle s'alite alors, le 25 mai 1924. De somnolente, elle devient bientôt presque comateuse (glycémie : 4 gr. 40). On la traite énergiquement par l'insuline. La glycosurie disparaît en cinq jours. Elle sort guérie et équilibrée avec un régime, le 11 juin 1924.

Le 10 octobre 1924, vomissements et acétonurie réapparaissent : la glycémie est de 2 gr. 55, la réserve alcaline : 35 (4 jours après, 54). Température : 37°3. Pouls : 100.

La pigmentation du corps est complète, mais n'intéresse pas la muqueuse buccale. L'asthénie est extrême. Tension artérielle, Mx : 9,5, Mn : 7,2. La numération et la formule sanguines sont normales.

La malade a des réactions particulières à l'insuline : si on fait une ou deux unités de plus à l'injection de midi, elle présente une hypoglycémie de l'ordre de 0 gr. 40. Par contre, si on tolère la glycosurie, rapidement les vomissements et l'acide diacétique réapparaissent. La glycémie varie de 4 gr. 20 à 0 gr. 30. Avec un régime

qui comporte 57 gr. de protides, 187 gr. de graisses, 57 gr. d'hydrates de carbone et 20 unités quotidiennes d'insuline, la malade gagne du poids, reste sans sucre, sans acétone, sans hypoglycémie.

Le 15 janvier 1926, nouvelle admission. La glycémie est : 1 gr. 93, la glycosurie : 50 gr. par 24 heures. Il n'y a pas d'acétone. Réserve alcaline : 50 volumes de CO_2. La numération donne une formule normale. La pigmentation est accrue. T. A. : Mx : 9, Mn : 6,6. Le pouls est ralenti et la température subnormale.

Le 17 janvier, les vomissements, l'acide diacétique apparaissent de nouveau. La malade accuse une douleur thoracique et de la toux. La mort survient le 20 janvier.

L'autopsie est pratiquée 6 heures et demie après la mort. Le professeur d'anatomie pathologique ne trouve pas la surrénale droite. La surrénale gauche mesure 35 × 15 × 5 mm. Le cortex en est blanc, la médullaire mouchetée de rose et de gris; son aspect ne fait pas penser à la tuberculose.

Le pancréas pèse 60 gr. Il n'est ni pigmenté, ni fibreux, mais mou et normalement lobulé.

Le foie a une consistance normale sans signes de cirrhose; la section a l'aspect muscade.

Les reins pèsent 140 gr.; le gauche est congestionné, le droit est pâle.

Les autres organes sont normaux.

A l'examen histologique, la surrénale est normale, malgré un accroissement marqué du tissu conjonctif, type adulte. La forte infiltration lymphocytaire modifie la structure de la glande. Il y a accroissement du tissu fibreux interstitiel du pancréas, sans pigmentation. Les acini et les îlots apparaissent plus petits que de coutume. Les cellules du foie sont gonflées, leurs noyaux mal colorés. On trouve un pigment brun-gris, à caractère de fines granulations dans les cellules hépatiques de la région centro-lobulaire; il est abondant mais ne donne pas la réaction du fer. Les cellules de Küppfer ne sont pas visibles. Pas de signes de cirrhose. Dans la rate, les follicules sont nombreux et augmentés de volume. Il y a accroissement du tissu interstitiel dans la région sous-capsulaire du rein, associé à une infiltration lymphoïde. Dans la peau de l'abdomen on note une

pigmentation intense de la couche basale : le pigment ne donne pas la réaction du fer.

En résumé, l'auteur conclut à l'association d'une maladie d'Addison avec un diabète sucré, car le pigment ne prend pas la réaction du fer, ce qui élimine l'hypothèse d'une hémochromatose.

Remarquons que le pancréas est petit (60 gr. au lieu de 80 gr.), qu'il y a accroissement du tissu fibreux interstitiel avec diminution de volume des îlots de Langherans, — qu'il n'y a pas de lésion hépatique. Malgré l'absence d'une surrénale et l'altération considérable de l'autre, les lésions pancréatiques trouvées justifient, à notre avis, l'apparition du diabète. Il est regrettable que les autres glandes endocrines n'aient pas été examinées.

Observation IV.
(Résumée).

Maladie d'Addison associée à un diabète.
(Samuel West).

Un malade de 49 ans se plaint depuis six mois de manque de force, en dépit d'un excellent appétit, et de soif intense. Sa santé a toujours été bonne en apparence jusque-là, sauf une crise de rhumatisme à 19 ans. On trouve une glycosurie de 25 gr. par litre et des traces d'albumine. Les poumons sont suspects. Le cœur est gros, avec un souffle systolique de la pointe. Le foie est augmenté de volume. On note par ailleurs une pigmentation cutanée de tout le corps plus marquée sur le tronc et les cuisses.

Quinze jours après son entrée, le malade accuse de la dysurie, puis de la cystite qui dure un mois. A la suite du traitement (diète, pilocarpine, opium, acide phosphorique), la glycosurie tombe au taux de 5 à 70 gr. par litre, qui persiste jusqu'à la fin. La polydypsie diminue beaucoup.

Un mois après l'entrée, survient une crise de rhumatisme aigu

fébrile qui entraîne une mort rapide (en quelques jours). Pendant cette ultime période, on note un affaiblissement progressif, des vomissements abondants, un léger délire, puis un coma terminal de 36 heures.

A l'autopsie (le compte rendu exact a été égaré), les surrénales sont noyées dans un tissu dense. La coupe ne montre rien qui rappelle la structure des capsules.

Pour West, la maladie d'Addison et le diabète sont simplement associés.

Le diagnostic de cette observation nous paraît très discutable. Malgré l'opinion d'Arnett qui adopte le diagnostic de diabète bronzé, nous pensons avec West que l'association d'asthénie, de troubles digestifs, de pigmentation, aux lésions atrophiques et scléreuses des surrénales est en faveur du diagnostic d'insuffisance surrénale coexistant avec un diabète. Il n'est pourtant pas fait mention d'hypotension, de douleurs lombaires, ni de l'état anatomique du foie. Il n'est pas possible de formuler, dans ce cas, une hypothèse pathogénique des troubles de la glycorégulation.

Observation V.
(Résumée).

Diabète associé à une dégénérescence des surrénales.
(R. W. Brookfield et H. V. Corbett).

Il s'agit d'un malade atteint de coma diabétique, particulièrement résistant à l'insuline, et d'insuffisance cardiaque.

A l'autopsie on trouve :

Un petit pancréas avec atteinte hyaline et fibreuse des îlots de Langherans.

Le cortex surrénal altéré dans les zones fasciculée et réticulée : atrophie des colonnes cellulaires disloquées et réduites à de petits îlots. Fibrose légère.

Les limites de la médullaire difficiles à définir.

Les lésions surrénales sont donc importantes, sans être tuberculeuses. A notre avis, il s'agit d'une surrénalite scléreuse dont la

preuve étiologique ne peut être faite. Malgré l'insuffisance des documents anatomo-cliniques apportés, le diabète paraît relever de l'atteinte concomitante du tissu langheransien pancréatique.

Observation VI.
(Résumée).

Atrophie surrénale bilatérale et diabète.
(Lévy-Simpson).

Un jeune homme de 16 ans a présenté, dans son enfance, des crises biliaires. Il a été opéré de l'appendicite à 12 ans. A 13 ans, il s'est plaint de lassitude, fatigabilité, polyurie et polydypsie. A 15 ans apparaît une pigmentation avec température, qui fait porter le diagnostic d'ictère avec adénopathie tuberculeuse. Un traitement adrénalinique donne un léger mieux. Cependant l'anorexie, les vomissements, la fatigabilité reprennent. La T. A. est de 8-5. La température est au-dessous de la normale.

On traite le malade par l'extrait cortical qui donne des résultats douteux. Le mois suivant, il présente des signes de rechute. La glycémie est de 3 gr. 6. On continue l'extrait cortical et on ajoute de l'adrénaline, du sérum I. V. et 10 unités d'insuline qui font tomber la glycémie à 1 gr. 5 avec légère acétonémie. Le lendemain matin, une crise hypoglycémique survient, qui disparaît par ingestion de deux morceaux de sucre.

Quatre jours après le malade meurt dans un coma plus addisonien que diabétique, avec augmentation de l'urée sanguine.

L'autopsie révèle : une néphrite chronique. Des lésions lymphatiques, intestinales, cardiaques, hépatiques et pulmonaires. Le pancréas est diminué de volume et présente extérieurement des nodules jaunâtres; à la coupe, le tissu interstitiel est dense avec lymphocytose. Les acini sont dissociés par les fibres conjonctives, les îlots de Langherans réduits en nombre et diminués de volume, les parois capillaires dégénérées.

Les surrénales sont atrophiées, surtout la gauche. Le cortex est diminué d'épaisseur et de couleur rouge-brun. La médullaire est à peu près normale. La surrénale droite présente une capsule épaissie

formée de tissu fibreux dense. Dans le cortex on trouve une zone de capillaires dilatés. Les cellules corticales sont amassées en groupes et rares, leurs noyaux déformés et même absents. En outre, atteinte lymphocytaire et cellules plasmatiques, histiocytes et quelques éosinophiles. Le parenchyme est réduit, fibrillaire, et contient des cellules rondes semblables à celles du cortex.

Il est regrettable que l'auteur ne donne pas de plus amples détails sur le caractère des lésions des différents organes, notamment du foie et du poumon. La lymphocytose serait le seul signe en faveur d'une atteinte bacillaire. Quoiqu'il en soit, nous pensons que l'aspect macroscopique et microscopique du pancréas peut expliquer la présence d'un diabète associé à une atrophie surrénale bilatérale.

Observation VII.
(Résumée).

Maladie d'Addison et diabète sucré.
(Willis Gowen).

Le 15 avril 1931, une veuve de 54 ans entre à l'hôpital de Boston, se plaignant de fatigabilité, amaigrissement, anorexie, vomissements, crampes, troubles psychiques et pigmentation brune, depuis le mois de février 1931.

A l'examen d'entrée on retrouve les mêmes symptômes et on note en plus de la glycosurie, une glycémie de 1 gr. 66, l'absence d'acétone et d'acide diacétique. A la radioscopie : une tuberculose fibreuse ancienne des deux sommets.

Après deux semaines de régime, la glycémie tombe à 0 gr. 97. La malade ressent un mieux général. Une dose d'insuline de 5 unités entraîne chaque fois une forte réaction hypoglycémique (0 gr. 79) qui oblige à abandonner le traitement insulinique. L'épreuve d'hyperglycémie provoquée montre une courbe du type diabétique. La malade est remise à un régime normal; la glycosurie réapparaît et la glycémie remonte à 2 gr.

Elle sort de l'hôpital en excellente santé : tous les symptômes ont disparu sauf la pigmentation.

Le 12 août 1931, elle entre à nouveau à l'hôpital, dans un pré-

coma avec glycosurie et acétonurie, pour expirer peu après. Dans l'intervalle, elle n'avait pas suivi le traitement conseillé.

A l'autopsie, faite 15 heures après la mort, on trouve :

Une artério-sclérose généralisée, une pleurésie bilatérale guérie. Des surrénales diminuées de volume (3 cm. × 1 × 0,2) sans aspect spécial à la coupe. Le foie est petit (1 kgr.). Le corps thyroïde est petit, ferme, brun-gris, avec très peu de colloïde.

L'examen microscopique révèle : une raréfaction du cytoplasme des cellules hépatiques, avec beaucoup de noyaux vacuolaires. Du glycogène en quantité dans les cellules et les noyaux. Une coloration au fer négative, une hyalinisation des îlots de Langherans, dont certains même présentent une infiltration lymphocytique caractérisée. Avec la coloration au violet de gentiane, on y décèle de l'amyloïde. Le stroma conjonctif est abondant.

Du glycogène dans les cellules bordant les tubes de Heulé.

L'atrophie des deux surrénales qui ne contiennent plus de substance médullaire et seulement quelques rares nodules épars de tissu cortical, dans lesquels on trouve des cellules volumineuses très pigmentées avec d'énormes noyaux. Entre les cellules, un stroma dense infiltré de lymphocytes.

Une infiltration lymphoïde du stroma et des lobules thyroïdiens qui ne renferment qu'une petite quantité de colloïde.

Un examen négatif des autres organes, notamment ovaires et hypophyse.

Nous pensons que l'atteinte hépato-pancréatique est suffisante pour expliquer, chez ce malade, l'apparition du diabète.

c) **Surrénalite tuberculeuse associée au diabète bronzé.**

Observation VIII.
(Résumée).

Cirrhose hypertrophique diabétique d'origine pigmentaire associée à une surrénalite tuberculeuse bilatérale.
(M. Rabé).

Un homme de 49 ans, entre à l'hôpital Laënnec le 3 août 1899, pour amaigrissement très marqué et perte de force. Il présente une

pigmentation cutanée diffuse, gris-sale, à reflets ardoisés, au niveau des parties découvertes, du thorax et de l'abdomen. Les muqueuses ne sont pas pigmentées. On voit, à la face antérieure des avant-bras et des jambes, de petites taches éparses, d'un noir terne, et de la largeur d'une lentille.

A l'examen on note :

Une rate percutable sur 8 cm.

Un foie augmenté de volume (14 cm.), d'une dureté ligneuse.

Une abondante glycosurie : 208 à 260 gr. par jour.

Des traces d'acétone.

On remarque l'absence de polyphagie et l'établissement, depuis quelques mois, de la polydypsie et de la polyurie (4 à 5 litres par 24 heures). Le malade se plaint, en outre, d'asthénie dont le début remonte à 3 ans (la marche est actuellement impossible), de douleurs dans les membres inférieurs à type sciatique, de sensation de constriction douloureuse au niveau de l'estomac provoquée par l'ingestion d'aliments. Il présente enfin une bronchite chronique avec expectoration nummulaire de teinte noirâtre, virant au roux foncé.

Il s'agit d'un diabète bronzé arrivé à la période de consomption, nettement caractérisé par sa glycosurie, son hypertrophie scléreuse du foie et de la rate, la mélanodermie et la cachexie.

Malgré l'institution du régime antidiabétique, l'état du malade empire, tant au point de vue stomacal que pulmonaire et diabétique.

Le lendemain de sa réadmission, faite 10 jours après sa sortie de l'hôpital, il tombe brusquement dans le coma et succombe au bout de 2 jours.

L'autopsie apporte les constatations suivantes : Le péritoine, gris foncé, porte des plaques de ton ardoisé.

La cirrhose hypertrophique pigmentaire ancienne du foie est typique : épaisses travées de sclérose; poids 2 kg. 610.

La rate pèse 950 gr. Elle est tachetée de plaques de périsplénite fibro-cartilagineuse.

Le pancréas, chocolat foncé, est scléreux. Il est entouré de quelques petits ganglions indurés et rouillés.

Les reins sont normaux.

Les capsules surrénales, très augmentées de volume, sont trans-

formées dans leur totalité en un bloc de consistance cartilagineuse qui rappelle, après section, l'aspect de tubercules au stade de crudité. blanchâtre, nullement pigmenté, amorphe, criant sous le couteau. L'organe en est entièrement infiltré et il est impossible d'établir la distinction entre les deux zones. Les capsules ont une épaisseur d'environ 1 cm.

Les testicules sont pigmentés.

Il y a symphyse pleuro-pulmonaire; au sommet droit, on découvre un tubercule cru du volume d'une noisette.

La trachée, les bronches, le muscle cardiaque, les glandes salivaires, les plexus choroïdes sont pigmentés.

Au microscope, le foie se montre atteint de cirrhose bi-veineuse très avancée, avec une riche infiltration pigmentaire interstitielle et parenchymateuse. Les travées, fibreuses, sont remarquables par leur richesse en néo-canalicules biliaires, isolés ou réunis en amas linéaires, en réseaux plexiformes, d'où aspect adénomateux de la glande. Il y a endopériartérite des branches de l'artère hépatique et endopériphlébite. Les travées cellulaires et les lobules sont disloqués.

L'hémosidérose est massive : c'est une imprégnation générale et intense de la trame interstitielle et parenchymateuse. La glande hépatique peut être considérée comme un énorme bloc ferrique. L'épithélium biliaire, l'endothélium des vaisseaux portes et centrolobulaires sont particulièrement riches en granulations pigmentaires. Des granulations ocreuses, nombreuses, sont libres ou incluses dans les éléments cellulaires des vaisseaux sanguins. Le pigment est coloré en bleu par le ferrocyanure de potassium et par l'acide chlorhydrique.

Les deux reins présentent des lésions diffuses de néphrite épithéliale dégénérative, avec légère infiltration pigmentaire de certains bouquets glomérulaires et des *tubuli contorti*.

La structure parenchymateuse des capsules surrénales a été transformée en une nappe de tissu granuleux nullement pigmenté. A la périphérie de l'organe, on trouve des cellules libres infiltrées de pigment ocre. La nature tuberculeuse de la lésion se juge facilement grâce à la présence, sur les coupes, de tissu de dégénérescence et de l'infiltration embryonnaire d'un certain nombre de cellules géantes

de petites dimensions, sans la moindre trace de dépôt ocreux. La recherche du bacille de Koch dans les coupes a été positive.

Le pancréas porte des lésions interstitielles et parenchymateuses : cirrhose et altérations cellulaires banales. L'infiltration est aussi massive que dans le foie. Il y a endo et périartérite, endo et périphlébite. Les cellules épithéliales des conduits excréteurs sont infiltrées de pigment sensible à l'action du sulfhydrate ou du ferrocyanure.

On note, dans les poumons, la présence de pigment hémoglobinique dans les capillaires et la paroi de l'alvéole.

La paroi ventriculaire du cœur est parcourue par de nombreuses plaques scléreuses périvasculaires ou intrafasciculaires, souvent tachées elles-mêmes par l'hémosidérose. Il y a artérite chronique.

L'infiltration de la sidérose est relativement abondante dans la glande sous-maxillaire où elle intéresse au même degré la trame interstitielle et le tractus parenchymateux.

La peau est le seul tissu influencé par la tuberculose des capsules surrénales. Le pigment mélanique dermique et surtout épidermique (couche de Malpighi) n'est pas attaquable par le ferrocyanrue de potassium et l'eau acidulée ; il donne un teint noir-sale aux taches de la peau. Le teint bronzé du malade ne relève pas seulement de la pigmentation addisonienne. A côté des pigments mélaniques, on trouve, dans le derme, des granulations d'hémosidérine qui virent au bleu franc sous l'influence du réactif. Un examen attentif permet de déceler, dans un même corps cellulaire, la présence simultanée des deux variétés de pigment.

Les examens histologiques de l'hypophyse, de la thyroïde, des parathyroïdes, du cerveau ne sont pas mentionnés dans l'observation.

En somme, le diabète bronzé, diagnostiqué cliniquement, coexiste avec une maladie d'Addison découverte après examen histologique.

Les surrénales presque complètement caséifiées ne peuvent plus jouer leur rôle de facteur hyperglycémiant. Il nous semble que le diabète avec dénutrition s'explique par les lésions pancréatiques et hépatiques.

d) **Diabète bronzé avec insuffisance surrénale.**

Observation IX.
(Résumée).

(Labbé-Boulin-Ullmann).

Un malade de 36 ans, pesant 56 kgr. vient pour asthénie et amaigrissement.

Le début des troubles remonte à 2 ans : polydypsie, polyurie, polyphagie, glycosurie (400 gr. par jour), glycémie de 4 gr. 45, importante acétonurie. Le foie était gros. Le malade recevait quotidiennement une piqûre d'insuline de 20 unités.

Il y a un an, en 1935, la pigmentation apparut, en même temps qu'un amaigrissement de 24 kgr.

Actuellement, on note une forte asthénie, et une insuffisance génitale. A l'examen, on relève une mélanodermie (face, mains, organes génitaux), un gros foie dur et douloureux, une rate percutable. La tension artérielle est de : Mx 8,5-Mn 6. La température 38°-39°.

Les examens biologiques pratiqués ont donné les résultats suivants : glycémie : 2 gr. 10. Urée : 0 gr. 60. Constante d'Ambard : 0,10. Chlore plasmatique : 3 gr. 20. Chlore globulaire : 1 gr. 59. Natrémie : 3 gr. 24. Kaliémie : 0 gr. 25. Glutathion : 0 gr. 075. Hyperglycémie provoquée (50 gr. de glucose) : flèche : 1,83. Durée : 4 heures. Aire : 4 cm. Hypoglycémie (12 unités intraveineuses) : abaissement de 39% de la glycémie basale. Hyperglycémie adrénalinique (1 mmgr. intramusculaire) : aucune modification importante de la glycémie durant 3 heures. Formule et numération sanguines normales. B. W. : négatif. Réserve alcaline : 61 volumes de CO_2. Ergogramme : courbe de fatigabilité.

La radiographie pulmonaire montre que le sinus droit est comblé et que la base gauche est voilée. Il n'y a pas de B. K. dans les crachats.

Le traitement à l'insuline passe de 20 à 70 unités par jour. La T. A. devient : Mx : 12, Mn : 8. La pigmentation diminue.

En résumé, il s'agit d'un diabète bronzé typique auquel s'ajoutent des facteurs d'insuffisance surrénale : hypotension,

hypochlorémie totale, hyperkaliémie, diminution du glutathion, courbe de fatigabilité de l'ergogramme. Mais il faut remarquer que la courbe d'hypoglycémie est normale, que l'hyperglycémie provoquée est du type diabétique, qu'il n'y a pas d'hyperglycémie adrénalinique (donc diminution du glycogène hépatique ou absence de glycogénolyse).

Nous ne pouvons donc pas, dans ce cas, fixer la pathogénie des troubles diabétiques présentés. La cirrhose hépatique, avec diminution des réserves glycogéniques, doit cependant jouer un rôle important.

c) **Diabète associé à une insuffisance surrénale d'origine indéterminée.**

Observation X.
(Résumée).

(Umber).

Une secrétaire de 52 ans, dont le père est mort diabétique, devient elle-même diabétique à 50 ans avec soif, fatigue, prurit, amaigrissement et glycosurie de 50 gr. ‰ Une première cure à Mergentheim fait disparaître tous les symptômes. Une seconde l'année suivante dans la même ville, ne donne aucun résultat : c'est pourquoi elle entre à la clinique.

A ce moment, elle est fortement amaigrie (40 kgr. pour une taille de 1 m. 63) et présente une coloration bronzée intense sur tout le corps marquée spécialement aux plis de flexion, sur les lèvres et la muqueuse buccale. T. A. : 9,5-6. Foie, rate et poumons normaux. Pas d'argument solide en faveur d'une tuberculose.

On la soumet à un régime comprenant 24 gr. d'hydrates de carbone. Glycosurie : 36 gr. Acidose modérée. Le jour suivant, sans hydrates de carbone, la glycosurie tombe à 17 gr. 5 avec légère acidose. Le lendemain matin la glycémie à jeun est de 3 gr. 26.

Pour obtenir l'aglycosurie on lui administra avec prudence 42 unités d'insuline. Une légère réaction hypoglycémique se manifesta, qui disparut d'elle-même.

On abandonna ensuite l'insuline, et la malade fut uniquement réglée par le régime (36 gr. d'hydrates de carbone). La glycosurie est peu importante et passagère, la glycémie normale.

Le mois suivant, elle entre de nouveau à la clinique. Elle présente toujours de l'asthénie, de l'hypotension (8-4), une pigmentation sans changement, une glycémie de 3 gr. 46. Elle a gagné 2 kgr.

On la règle avec 24 unités d'insuline et, dès le 6e jour, la malade veut se lever. On continue cependant l'insuline pour faire baisser la glycémie, qui reste élevée. Des crises hypoglycémiques surviennent alors, avec chute de la glycémie à 0 gr. 43. Cependant la tension artérielle remonte à la normale et la malade reprend 4 kgr.

Elle part de la clinique avec une glycémie de 1 gr. 37 sans glycosurie, avec reprise du poids et de l'état général, et uniquement réglée par le régime.

Le diagnostic de maladie d'Addison ne repose sur aucune base étiologique, évolutive ou anatomique. Au point de vue clinique, nous retenons la pigmentation et l'hypotension. Cependant ces données cliniques ne sont pas suffisantes pour affirmer ou infirmer avec certitude le diagnostic de l'auteur et éliminer celui du diabète bronzé.

Observation XI.
(Résumée).
(Umber).

Un diabétique de 70 ans, dont le frère est mort du diabète, entre à la clinique.

La maladie remonte à 17 ans, mais depuis 8 ans seulement, le malade a présenté de la polyurie, de la polyphagie et de la glycosurie (50 gr. ‰). Depuis l'année précédente on note, en outre, de l'adynamie, de l'amaigrissement (10 kg.) avec toux, fièvre (39° à l'entrée), expectoration et une coloration bronzée de la peau surtout marquée à la face, sur la muqueuse buccale et aux plis de flexion. Le diagnostic de tuberculose pulmonaire bilatérale est porté sans qu'on ait jamais pu trouver de B. K. dans les crachats. Il y a une légère hypotension, alors que le malade était hypertendu avant l'apparition de ces derniers symptômes.

40 unités d'insuline, et un régime avec 96 gr. d'hydrates de carbone, règlent définitivement ce malade qui est renvoyé chez lui sans jamais avoir présenté de crises hypoglycémiques. La glycosurie a disparu et la glycémie est revenue à la normale.

La tuberculose pulmonaire paraît probable malgré les bacilloscopies négatives. Cependant on peut formuler des conclusions identiques à celles déjà énoncées à la suite de l'observation précédente.

Observation XII.
(Résumée).

Coïncidence de diabète et de maladie d'Addison.
(A. L. Blomfield).

Un électricien de 30 ans entre à l'hôpital le 18 avril 1938, se plaignant de faiblesse et d'amaigrissement depuis 3 semaines. Une de ses sœurs est morte du diabète à l'âge de 16 ans et une nièce à l'âge de 3 ans. On ne trouve rien dans ses antécédents personnels.

En mars 1938 apparut, sans prodromes, une soif intense et de la polyurie. En même temps, le malade maigrit de 9 kgr. en deux semaines, devient très faible et dyspnéique.

A l'examen, les yeux, les poumons, le cœur sont normaux. Rien non plus du côté abdominal, ni des vaisseaux des membres inférieurs. L'haleine a une odeur fruitée. Trois respirations à la minute. Poids 49 kgr. Tension artérielle : 12-7,5. Légère élévation de température et accélération du pouls. Aucune mention de pigmentation cutanée au cours de nombreux examens. L'intelligence est intacte.

Le laboratoire donne les indications suivantes : Vitesse de sédimentation : 27 en 1 heure. Hématocrite : 47%. Urines claires contenant du sucre, de l'acétone et de l'acide diacétique. Cholestérol : 1 gr. 78. Radiographie pulmonaire et cardiaque normale.

La glycémie est de 5 gr. 60. On le soumet à un régime de 2.000 calories. Avec 56 unités (insuline-Protamine : 32. Insuline ordinaire : 26) la glycémie tombe, le 11 avril, à 1 gr. 83. Il passe de 49 à 52 kgr., la température devient normale et l'état général se relève parfaitement.

Après son départ de l'hôpital il est suivi dans une clinique de dia-

bétiques. Pendant les mois de mai et juin on réduit la dose d'insuline à 40 unités (Protamine) par jour avec un régime de 1.800 à 2.000 calories. Le 16 août, il se sent si bien qu'il ne retourne pas à la clinique. En décembre, il est obligé de réduire les doses d'insuline jusqu'à 4 unités, une ou deux fois par jour, à cause de réactions hypoglycémiques. Le régime reste le même. Pas de glycosurie.

Dans les derniers jours de mars 1939, en dépit d'une glycémie sensiblement normale, apparaissent : une dyspnée au moindre effort, avec sensation d'épuisement, de l'anorexie, une appétence pour le sel, de la constipation, des nausées. Le malade devient triste. Sa peau se pigmente et devient jaune-brun. Il perd du poids et devient sensible au froid. On note aussi une crise probablement hypoglycémique, avec délire et agitation, qui disparaît facilement par ingestion de sucre.

Le 11 mai 1939, il entre de nouveau à l'hôpital. Sa peau est brun-gris sur tout le corps. Il n'y a pas de pigmentation des muqueuses. Le malade est épuisé, sa force musculaire diminuée, mais il ne présente pas d'anorexie, aussi il reprend vite du poids (8 kgr.). Il a les extrémités froides et se plaint de nausées. Deux jours après son entrée, il a une syncope.

On le soumet à un régime de 1.600 calories avec 20 gr. de Na Cl et peu d'insuline. Les chlorures sanguins montent de 3 gr. 85 à 5 gr. 24. L'urée sanguine tombe de 0 gr. 57 à 0 gr. 45, puis à 0 gr. 40. L'hématocrite et l'hémoglobine diminuent aussi. La T. A. reste la même.

Comme il ne peut ingérer les 2.000 calories, on le règle avec 1.300 calories et 6 unités d'insuline. A la suite d'un traitement par l'extrait cortical, la glycémie passe de 1 gr. à 2 gr. 44. Tout rentre dans l'ordre dès qu'on suspend le traitement.

Il quitte le 20 juin et est admis à nouveau le 3 juillet. Il n'a pas bien suivi le régime et se présente dans un état de léthargie presque complète. Urée : 0 gr. 27. Chlorures sanguins : 5 gr. 03. On le remet à 1.600 calories avec 10 gr. de sel et 28 unités d'insuline (6-10-12) qui amènent un choc hypoglycémique. Les jours suivants on note toujours la même sensibilité à l'insuline. On arrive à le stabiliser avec 1.400 calories et 10 unités d'insuline (6-0-4). La glycémie de

3 gr. 10, tombe à 0 gr. 70. En même temps, on lui fait un traitement par l'acétate de désoxycorticostérone. Une tentative de reprise de l'extrait cortical fait remonter la glycémie.

En résumé, nous voyons que le malade a présenté, d'abord, un diabète simple puis, par la suite, une maladie d'Addison très probable. La nature exacte de la lésion surrénale ne put être établie et l'on ne put trouver aucune preuve de tuberculose ou de tumeur.

Nous retiendrons la réduction progressive de la glycémie et de l'insuline comme premier symptôme de la maladie d'Addison.

Observation XIII.
(Résumée).
(Rathery, J. Hesse, Roy).

Chez une femme syphilitique depuis 5 ans, apparaissent, en 1935, les symptômes caractéristiques d'une maladie d'Addison : asthénie, amaigrissement (13 kgr. en 2 mois), pigmentation généralisée. La température est très élevée. Il existe une albuminurie nette. La tension artérielle est : 8-6. La mort survient rapidement au cours de violentes douleurs digestives et d'une agitation extrême.

Les constatations nécropsiques et histologiques montrent qu'il s'agissait de tuberculose ulcéro-caséeuse très étendue des capsules surrénales, surtout à droite, d'une dégénérescence nucléaire du lobe antérieur de l'hypophyse, avec des lésions thyroïdiennes reproduisant un aspect analogue à celui de la maladie de Basedow; mais il n'y a pas de lésions rénales marquées.

Les différentes épreuves biologiques pratiquées ont donné les résultats suivants :

Anémie légère : 3.900.000 hématies avec mononucléose à 3 %, Résistance globulaire normale. Azotémie : 0,94 puis 1 gr. 90. Azote polypeptidique : 0 gr. 11, sans atteinte rénale. Albumine du sang : 76 gr. 3 par réfractométrie. Rapport $\frac{\text{sérum albumine}}{\text{globuline}}$ inversé : 0,68. Cholestérolémie : 0 gr. 99, puis 1 gr. 50. Réserve alcaline : 41,3

volumes de CO^2. Ph : 7,34. Chlore plasmatique : 3 gr. 07. Chlore globulaire : 1 gr. 49. Glycémie, successivement : 0 gr. 76, 0 gr. 47, 0 gr. 81, 0 gr. 88 et 0 gr. 94. Sucre libre : 0 gr. 47. Sucre protéidique : 2 gr. 43.

Les épreuves d'hyperglycémie provoquée ont répondu de façon paradoxale :

Première épreuve : Glycémie avant : 0 gr. 81.
1 heure après : 1 gr. 52.
2 heures après : 1 gr. 62.

Deuxième épreuve : glycémie avant : 0 gr. 94.
1 heure après : 1 gr. 47.
2 heures après : 1 gr. 81.

Les auteurs font remarquer la réaction hyperglycémique avec persistance anormale de l'hyperglycémie, ce qui ne s'explique que par la défectuosité de la réponse insulinique. Au cours de l'épreuve glycémique, après injection d'extrait cortical, on note un abaissement paradoxal de la glycémie : 0 gr. 98 à jeun, 0 gr. 75 après injection d'hormone cortico-surrénale.

Ce qui nous frappe dans cette observation, c'est l'atteinte simultanée, à des degrés divers, des principales glandes endocrines du système hyperglycémiant. On note, en effet, une destruction caséeuse des deux surrénales, une dégénérescence nucléaire du lobe antérieur de l'hypophyse et des lésions thyroïdiennes du type basedowien. Cependant, l'hyperglycémie, provoquée avec 50 gr. de glucose faite à deux reprises, montre, au bout de deux heures, des flèches de 0 gr. 81 et 0 gr. 87. L'état anatomique du pancréas n'est malheureusement pas connu, mais la thyroïde a, peut-être, pu jouer un rôle dans cette hyperglycémie. Ce rôle est cependant discutable, car l'hyperglycémie chez les hyperthyroïdiens se fait par l'intermédiaire de la sécrétion surrénale. Or, dans cette observation, ce mécanisme n'a pu être mis en jeu, puisque l'injection d'extrait cortical n'entraîna pas d'hyperglycémie.

Cette observation montre que, dans une insuffisance surrénale avérée, un taux de glycémie basale normal n'est pas

nécessairement l'indice d'un métabolisme hydrocarboné normal. Contrairement à ce que l'on pourrait croire, il est possible de rencontrer, dans certains cas, tels celui-ci, des réactions hyperglycémiques provoquées paradoxales de type pré-diabétique. Cette épreuve d'hyperglycémie provoquée a été rarement pratiquée au cours de la maladie d'Addison caractérisée. Cependant, Thaddéa rapporte que, chez un addisonien, l'injection intra-veineuse de 20 cc. d'une solution de dextrose à 50 % a montré, sur la courbe, une flèche dans les premières minutes, une hypoglycémie intense immédiatement après et un retour à la normale au bout d'une heure. En outre, chez ce même malade, une hyperglycémie adrénalinique donne une courbe au-dessous de la normale. En effet, elle est en rapport direct avec la réserve de glycogène hépatique qui est diminuée dans la maladie d'Addison.

On peut penser que l'amplitude anormale de la courbe d'hyperglycémie provoquée, malgré l'atteinte des glandes endocrines du système hyperglycémiant, est peut-être en rapport avec une diminution de la sécrétion d'insuline. Le dysfonctionnement pancréatique secondaire à l'insuffisance surrénale est très probable. Malgré le taux de la glycémie basale normal, on peut se demander si ce cas ne fait pas la transition entre les hypoglycémies de l'insuffisance surrénale et les diabètes vrais qui peuvent coexister avec cette affection, transition comparable à celle des états prédiabétiques des hyperglycémies alimentaires faisant le passage entre les sujets à réaction hyperglycémique normale et les diabétiques confirmés. C'est pourquoi nous avons pensé que cette observation méritait d'être rapportée, bien que se trouvant aux confins de notre sujet.

CHAPITRE II

FACTEURS ETIOLOGIQUES

L'association du diabète et de l'insuffisance surrénale paraît se rencontrer plus fréquemment chez la femme que chez l'homme, puisque nous avons noté que neuf femmes pour quatre hommes la présentaient. Elle semble, en outre, toucher tous les âges de la vie, entre 16 et 70 ans, avec une prédilection particulière pour l'âge mûr : l'âge moyen de nos observations se situe aux environs de 45 ans.

D'après nos constatations, la tuberculose joue un rôle de premier plan. La tuberculose surrénale est souvent associée à une tuberculose pulmonaire, cliniquement et bactériologiquement confirmée. Elle peut être plus discrète et caractérisée seulement par des lésions anciennes cicatrisées. C'est ainsi que dans 40 % des cas (5 cas sur 13) nous sommes en présence d'une atteinte pulmonaire antérieure (Gowen-Mauriac, Montgommery, Rabé). La bacilloscopie a été positive deux fois (Mauriac, Montgommery). La radiographie pulmonaire du malade de Labbé a montré un sinus droit comblé et une base gauche voilée. Rabé a observé, chez son malade, des signes de bronchite chronique avec expectoration nummullaire de teinte noirâtre virant au roux foncé. Le diagnostic de bacillose pulmonaire bilatérale a été porté dans l'obsertion XI de Umber, uniquement sur les signes cliniques et sans que l'on ait jamais pu trouver de B. K. dans les crachats.

Dans 25 % des cas, la recherche des antécédents héréditaires ou collatéraux a révélé la présence d'un diabète grave, le plus souvent mortel (Umber, obs. X et XI, Blomfield).

L'atteinte pancréatique est fréquente (6 fois sur 7). Dans les cas où elle est prouvée anatomiquement et histologiquement (pancréatite chronique ou lésion dégénérative), on ne peut toujours faire la preuve de la tuberculose.

Notons les facteurs étiologiques divers : hémochromatose (Rabé), dégénérescence amyloïde (Gowen), dégénérescence hyaline (Gowen-Brookfield), pancréatite chronique interstitielle (Montgommery, Simpson, Arnett).

Comme facteurs généraux nous relevons encore : une syphilis acquise associée à la tuberculose (Rathery), une crise récidivante de R. A. A. avec atteinte cardiaque (Simpson), sans que l'on puisse avancer si ces infections ont joué un rôle déterminant ou secondaire.

Dans le cas de Rabé l'hémochromatose entraîna les lésions pancréatiques, hépatiques et endocriniennes déterminantes du diabète. La bacillose est responsable de l'atteinte surrénale et pulmonaire.

En résumé, lorsque le diabète est associé à la maladie d'Addison il y a simple coexistence des lésions surrénales avec des lésions ou un dysfonctionnement pancréatiques. La plupart du temps un facteur étiologique commun ne peut être mis en évidence. Une exception à cette règle nous paraît être l'hémochromatose.

Au cours du diabète bronzé, l'atteinte des glandes surrénales est rare, mais on en retrouve dans la littérature des exemples indiscutables. Elle peut être de trois sortes :

1° Tuberculose des glandes surrénales (Rabé, Achard et Leblanc),

2° Sclérose,

3° Scléro-sidérose,

Cette dernière paraissant directement sous la dépendance de l'hémochromatose. Elle a déjà été signalée par Renou et Triboulet, Rabé, Claude et Sourdel, Labbé et Pétresco, Foa et Bittorg, Marsh, Gott.

Cliniquement, la coexistence de diabète bronzé avec des signes de la série surrénalienne a été déjà signalée par Rabé, Claude et Sourdel, Annes Diaz et Creed.

Elle peut entraîner, chez le diabétique, une hypersensibilité à l'insuline (Althausen et Kerr, Root, Allen et Constam). Labbé a été témoin d'un accident mortel survenant dans ces conditions. Il s'agit donc de formes surrénales du diabète bronzé. Elles prouvent que, si l'équilibre glycémique normal est probablement la résultante de synergies et d'antagonismes glandulaires, le diabète peut être néanmoins réalisé malgré la disparition ou l'effacement fonctionnel de l'une des glandes considérées comme essentiellement hyperglycémiantes.

Saric, étudiant l'épreuve de Radoslav dans les diabètes bronzés, constate une réaction hypoglycémique intense et prolongée, avec lenteur de la phase de restauration glycémique. Il attribue cette dernière, d'une part à la cirrhose hépatique, d'autre part à un déficit fonctionnel des glandes du système hyperglycémiant (surrénales et, accessoirement, hypophyse).

CHAPITRE III

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Neuf autopsies seulement ont été pratiquées. S. West ne rapporte pas, dans son observation, le protocole anatomo-pathologique. Beaucoup d'entre elles sont incomplètes du fait du petit nombre d'organes examinés. Elles permettent cependant d'avoir une idée générale des lésions rencontrées. Toutes les glandes endocrines sont plus ou moins touchées. On peut ainsi s'expliquer l'apparition du diabète (quoique les lésions anatomo-pathologiques ne se rencontrent, d'ordinaire que dans 30 % des cas de diabète) et de l'insuffisance surrénale.

Nous envisagerons cette étude, organe par organe.

Surrénales.

Quatre fois, nous nous trouvons en présence de dégénérescence plus ou moins étendue, uni ou bilatérale, due au processus tuberculeux. Deux fois, la recherche du B. K. s'est avérée positive dans des surrénales truffées de tubercules au stade de crudité (Mauriac, Rabé). Montgommery ne précise pas si la bacilloscopie a été faite, mais conclut cependant à une tuberculose extensive des deux surrénales avec conservation, par endroits, du tissu sain; la médullaire est blanche et bourrée de cellules épithélioïdes.

Rathery indique seulement une tuberculose ulcéro-caséeuse bilatérale.

Gowen, Simpson, Arnett, ont noté une atrophie avec densification du stroma et infiltration lymphocytaire. Le cortex

est blanc dans l'unique surrénale trouvée (Arnett), rouge-brun (Simpson), réduit à quelques nodules épars (Gowen). La médullaire est absente (Gowen), réduite (Simpson), mouchetée de rose et de gris (Arnett).

Brookfield a trouvé une atrophie corticale, accompagnée de sclérose interstitielle. La structure des deux surrénales était détruite chez le malade de West.

En résumé, la lésion tuberculeuse, avérée dans quatre cas, soupçonnée dans trois autres, peut encore être considérée comme étant la forme la plus fréquente de l'atteinte surrénale. Elle est souvent, d'ailleurs, associée à une lésion pulmonaire.

Nous n'avons pas attaché trop d'importance à l'atrophie capsulaire, car, dans le diabète, on peut trouver une diminution de volume des surrénales accompagnée d'altérations régressives portant plus spécialement sur la zone corticale (Boulin). Cependant, il semble bien que le diabète, à lui seul, ne soit pas capable de donner des atrophies surrénales aussi considérables que celles relevées dans les observations de Montgommery, Simpson, Arnett et Gowen.

Pancréas.

Dans la grande majorité des cas (6 sur 7), le pancréas présente des lésions pouvant expliquer l'hyperglycémie constatée. Seule, l'observation I mentionne l'intégrité pancréatique. Rathery ne signale pas son examen dans les constatations anatomo-pathologiques.

En opposition avec l'atteinte des surrénales, nous ne trouvons aucune trace de tuberculose pancréatique, à peine une infiltration lymphocytique dans l'observation de Gowen.

Par contre, nous retrouvons trois fois l'atrophie de l'organe (Arnett, Brookfield, Simpson) avec densification du tissu interstitiel qui est devenu le plus souvent fibreux. En même temps, il y a diminution de volume des îlots de Langherans étouffés par la fibrose. Parfois même leur nombre a diminué (Arnett, Simpson).

Montgommery a rencontré une pancréatite chronique interstitielle : le pancréas présentait une surface nodulaire ; sa

consistance était dure. A l'intérieur le tissu conjonctif était densifié. Les espaces interlobulaires contenaient un liquide séreux. Brookfield a noté une hyalinisation des îlots de Langherans. Gowen, outre la dégénérescence hyaline, a remarqué la présence de substance amyloïde insulaire.

Dans l'observation de Rabé, le pancréas est scléreux et présente une pigmentation qui lui donne une couleur chocolat foncé, en rapport avec l'hémochromatose.

Les lésions rencontrées sont donc : une pancréatite chronique interstitielle (4 cas), une dégénérescence hyaline (2 cas), amyloïde (2 cas), une infiltration pigmentaire (1 cas).

Il faut remarquer que l'atteinte pancréatique n'est pas constante dans le diabète. On trouve des lésions macroscopiques dans 50 % des cas (Frérich, Rokitansky), dans 56,1 % (Windel), dans 38,4 % (Simmonds), dans 65 % (Herxheimer). Les lésions microscopiques sont plus fréquentes : 79 % (Laignel-Lavastine), 96 % (Labbé), 82-5 % (Herxheimer), 60 % (Warren). Les altérations insulaires sont donc la règle dans le diabète, puisqu'on les retrouve, en moyenne, dans 80 % des cas, cependant elles en sont pas constantes.

D'autre part, d'importantes lésions pancréatiques sont compatibles avec une utilisation fonctionnelle normale des hydrocarbonés. Il suffit, en effet, de 1/6 à 1/10 (T. Torsten, M. Berckmann), 1/4 à 1/15 (Allen, Gayet) de tissu langheransien sain pour que le fonctionnement pancréatique soit normal.

Il n'y a donc pas de parallélisme constant entre la gravité et l'étendue des lésions pancréatiques et le diabète. Le pancréas n'est pas le seul organe qui puisse jouer un rôle dans l'éclosion du diabète. Enfin, on est obligé d'admettre des dysfonctionnements insulaires sans lésions microscopiques pancréatiques. C'est pourquoi il est délicat de prétendre, malgré la fréquence des lésions pancréatiques (6 cas sur 7, soit 95,7 %), que tous nos cas de diabète relèvent exclusivement de cette origine. Dans notre observation, en effet, il n'y a pas de lésions du pancréas et l'hyperglycémie relève,

selon toute vraisemblance, d'un déséquilibre vago-sympathique.

Foie.

Les lésions dégénératives hépatiques sont fréquentes (3/4 des cas). Brookfield et Rathery ne signalent pas d'examen du foie.

Elles sont très dissemblables, puisque nous allons d'une simple vaso-dilatation des capillaires (Mauriac), à la dégénérescence graisseuse (Montgommery). Gowen signale une atrophie (poids du foie : 1 kgr.) avec raréfaction du cytoplasme, mais persistance d'un parenchyme normal et présence d'une grande quantité de glycogène (habituellement le taux du glycogène hépatique peut tomber très bas chez les diabétiques). Rabé a trouvé une cirrhose hypertrophique (2 kgr. 600) pigmentaire typique. Le foie est transformé en un véritable bloc ferrique par une hémosidérose massive. Malgré l'absence de lésions cardiaques signalées, on découvre, dans l'observation d'Arnett, un foie muscade avec des cellules gonflées et bourrées, dans la région centro-lobulaire, de pigment brun-gris ne donnant pas la réaction du fer. Simpson ne donne pas de précisions sur la nature des lésions hépatiques chez son malade.

Nous remarquerons que l'atteinte simultanée hépatique et pancréatique se rencontre dans les mêmes observations, sauf une (Mauriac), où la lésion est discrète.

Hypophyse.

L'examen anatomo-pathologique a été pratiqué dans trois cas seulement.

L'observation I mentionne une grande quantité de collagène, Rathery une dégénérescence nucléaire du lobe antérieur, Gowen une hypophyse intacte.

Thyroïde.

Elle est petite, ferme, de couleur brun-gris, contient peu de colloïde et présente une infiltration lymphocytique dans un

cas (Gowen). Elle montre des lésions rappelant la maladie de Basedow, dans un autre cas (Rathery).

Poumons.

Nous retrouvons, ici, les lésions anciennes d'une atteinte bacillaire antérieure que nous avons déjà notée à propos des facteurs étiologiques : Symphyse pleurale droite complète avec lésions cicatricielles au sommet et quelques adhérences à gauche (Mauriac). Symphyse pleuro-pulmonaire et tubercule cru du sommet droit (Rabé). Pleurésie bilatérale guérie (Gowen). Lésions pulmonaires de nature indéterminée (Simpson). Abcès gangréneux et pleurésie aiguë séro-fibrineuse (Montgommery).

Rate.

Elle présente, en général, une dégénérescence fibreuse. Dans le cas de Rabé, de même que le foie, elle est augmentée de volume. Elle est tachetée, en outre, de plaques de périsplénite fibro-cartilagineuse.

Dans l'observation I, on trouve une sclérose capsulaire donnant des travées fibreuses à l'intérieur, des nappes de collagène autour des vaisseaux, un épaississement de la paroi des artères des corpuscules de Malpighi, une grande quantité de pigment ferrique.

Arnett rapporte que les follicules sont nombreux, augmentés de volume et qu'il y a accroissement du tissu interstitiel.

Reins.

L'étude histologique des reins a permis de relever, dans quatre observations, la présence d'une néphrite ou au moins une ébauche d'infiltration relevant du diabète.

Dans un premier cas, il y a néphrite chronique (Simpson). Dans un second, néphrite épithéliale dégénérative avec légère infiltration pigmentaire, quoique les reins aient paru normaux à l'examen macroscopique (Rabé). Arnett note un accroissement du tissu fibreux interstitiel dans la région sous-

capsulaire; Mauriac, des lésions congestives avec multiplication des noyaux et des nappes de collagène plus ou moins développées autour de certains vaisseaux dont la lumière est cependant conservée.

Samuel West a noté chez son malade une cystite qui a duré un mois.

Gowen, enfin, a relevé la présence de glycogène dans les cellules bordant les tubes de Henlé. En effet, on trouve souvent, dans le diabète, du glycogène dans les cellules des anses de Henlé et les tubes contournés. Cette surcharge glycogénique serait la conséquence moins d'un trouble du métabolisme des hydrates de carbone que du passage, au travers des reins, d'urines chargées de glucose (Boulin).

Nous remarquons que, malgré ce que prétend Boulin, les malades de Rabé et Simpson sont atteints de néphrite chronique associée à un diabète avec dénutrition.

Système nerveux.

Notre observation est la seule qui comporte un examen du cerveau. Nous avons déjà vu que l'état congestif encéphalique de la substance grise et blanche, avec léger œdème cérébral, ne nous autorisait pas à émettre une hypothèse sur la pathogénie du diabète rencontré.

Lésions diverses.

Au hasard des observations, nous avons encore relevé l'atteinte de divers organes dont l'importance nous a paru moindre. C'est ainsi que nous trouvons : un abcès froid du psoas en rapport avec une tuberculose pulmonaire (Mauriac); du glycogène musculaire en petite quantité, une diminution considérable du glycogène des fibres cardiaques; des testicules pigmentés avec des tubes séminifères englobés dans des couches de collagène (Mauriac); des testicules pigmentés, une sclérose ventriculaire et artérite chronique (Rabé); une artériosclérose généralisée (Gowen).

En résumé, nous voyons que les lésions surrénales sont constantes, ainsi que celles du pancréas, si l'on en excepte notre observation où il n'y avait qu'un état prédiabétique. Cependant, le pancréas n'est pas le seul organe touché, et l'on peut constater des lésions simultanées et assez fréquentes de la plupart des organes tenant sous leur dépendance le métabolisme des hydrates de carbone.

CHAPITRE IV

LES TROUBLES DU MÉTABOLISME HYDROCARBONÉ AU COURS DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALE

A. Données physiologiques.

La surrénalectomie unilatérale ou bilatérale entraîne, entre autres troubles, l'abaissement du taux de la glycémie, des modifications des courbes d'hyper et d'hypoglycémie provoquée, la diminution des réserves glucosées tissulaires et glycogéniques hépatiques et musculaires, l'imperfection de la désintégration des glucides et la surproduction de corps intermédiaires dus au fonctionnement défectueux de la phosphorylation.

Nous allons successivement développer ces quatre points.

1. *L'abaissement du taux de la glycémie basale.*

La surrénalectomie entraîne une hypoglycémie basale (Porges, 1909). Pour Britton et Silvette et pour Viale, cette chute glycémique serait attribuable principalement à la suppression de la corticale. Les médullectomies sont, en effet, proportionnellement moins hypoglycémiantes qu'une surrénalectomie totale. L'adrénaline synthétique et la cortine naturelle sont nettement hyperglycémiantes. La cortine de synthèse a une action moins nette. Le rôle hyperglycémiant de l'adrénaline a été démontré par Cannon, Mac Iver et Bliss, Abe, Houssay, Lewis et Molinelli, Zunz et La Barre, Tscheboksaroff et Malkin, La Barre et Houssay, Saizyo.

2. *Les modifications des courbes d'hyper ou d'hypoglycémie provoquée.*

L'hyperglycémie provoquée est, en général, faible et courte après surrénalectomie. Elle est rapidement suivie d'une hypoglycémie post-hyperglycémique marquée. Thaddéa constate, après injection intra-veineuse de 20 cc. d'une solution de dextrose à 50 %, une plus forte élévation de la glycémie qui revient au taux initial au bout d'une heure, et qui est suivie d'une hypoglycémie particulièrement intense.

Pour ce même auteur, l'hyperglycémie adrénalinique est plus faible que normalement. Beaudoin, Azerad et Lewin ont pu cependant faire monter la glycémie à 2 gr. 29 chez un addisonien après injection intraveineuse continue de 47 millièmes de milligramme par kilogramme et par heure.

L'hypoglycémie provoquée par injection intraveineuse d'insuline est considérable et persistante. C'est une épreuve dangereuse chez les addisoniens non diabétiques. Labbé, Marañon, ont signalé des exemples particulièrement caractéristiques. Sundberg, Hallion, Gayet, Lewis et Magenta retrouvent cette hypersensibilité à l'insuline chez les animaux auxquels on a eu soin de laisser la plus grande partie de la corticale. Ils en déduisent que cette hypersensibilité insulinique est sous la dépendance de l'arrêt de fonctionnement de la médullo-surrénale. En réalité, on ne peut affirmer que le traumatisme opératoire n'ait pas influencé l'intégrité fonctionnelle de la cortico-surrénale. On note également la disparition de l'onde de Thayssen, attribuée à une adrénalinémie réactionnelle.

3. *Les réserves hydrocarbonées hépatiques, musculaires et tissulaires.*

Après surrénalectomie Britton et Silvette trouvent une diminution du sucre tissulaire. Porges et Thaddéa montrent la diminution considérable des réserves glycogéniques hépatiques et musculaires. Evans a noté que l'augmentation postprandiale normale des réserves glycogéniques du rat ne se

retrouve plus après surrénalectomie. Il pense que le cortex surrénal joue un rôle dans la transformation des protides en hydrates de carbone. D'autre part, la glycogenèse est favorisée par les injections de cortine et les extraits cortico-surrénaux. L'adrénaline, au contraire, favorise la glycogénolyse hépatique conjointement à l'hormone antéhypophysaire (Képinov).

4. *L'imperfection de la phosphorylation.*

La phosphorylation est une fonction normale de la corticosurrénale. Elle a une influence considérable dans le métabolisme des glucides et des lipides, dont elle favorise l'absorption intestinale (Verzâr). Elle prend part, en outre, au processus de dégradation des sucres, aussi bien lors de la phase anaérobie que de la phase aérobie. D'après Henri Bénard, elle intervient dès l'instabilisation du glycopyranose en glycofuranose. Elle est due à l'action conjuguée de la phosphatèse, de la xymohexase et de l'acide adénosine monophosphorique. Ce dernier est capable de se combiner à deux molécules d'acide phosphorique pour donner l'acide adénosine triphosphorique. Cet acide, cédant une ou plusieurs molécules d'acide phosphorique au glucose instable, est capable de se recomposer. Il joue le rôle de catalyseur.

Après une série de transformations, dont les plus importantes sont le glycopyranose, le glycofuranose, l'éther fructofurano-diphosphorique, l'acide dioxycétone phosphorique et l'acide pyruvique, le glucose est transformé en acide lactique et les molécules d'acide phosphorique libérées recomposent l'acide adénosine triphosphorique. Cette réaction termine la phase anaéorobie.

La phase aérobie est marquée par la combustion de produits de dégradation de l'acide lactique. Ces oxydations sont dues à la déshydrase; celle-ci est activée, accessoirement, par la diphospho et la triphosphopyridine nucléotide. Ces cozymases sont formées par l'acide adénosine di- ou triphosphorique, uni à deux molécules de pentose et à l'amide nicotinique. Les

transformations sont hypothétiquement les suivantes : acide lactique, acétaldéhyde, acide acétique, acide fumarique, acide oxalacétique qui se décompose en acide pyruvique et acide carbonique.

La molécule d'acide pyruvique restante se joint à une seconde molécule du même corps pour subir les mêmes dégradations et fermer le cycle de la phase aérobie.

Dans les deux phases aérobie et anaérobie, les acides adénosine phosphoriques jouent un rôle important.

Les conceptions de Neuberg et Meyerhof ne se heurtent que sur des points de détail et admettent, toutes deux, le rôle de la phosphorylation.

Le glutathion joue le rôle d'un catalyseur. Il n'intervient probablement pas dans les premières étapes de combustion des sucres, c'est-à-dire dans l'hydrolyse du complexe glycogène-phosphagène, et la transformation des hexoses en méthylglyoxal (produit de décomposition de l'acide de dioxycétone phosphorique), mais plutôt dans la transformation de méthylglyoxal en acide lactique. Cette transformation est ralentie dans l'insuffisance surrénale (Barrensehen et Lohmann). Von Arnay et Lengyel ont justement observé, chez le rat décapsulé, une nette diminution de l'acide lactique au repos et surtout après contraction musculaire électrique ou naturelle. Il est possible qu'il n'y ait déviation de la dégradation du méthylglyoxal avec dérivés toxiques, et, peut-être aussi, ralentissement de la resynthèse du méthyglyoxal et des hexoses à partir de l'acide lactique.

D'autre part, Thaddéa a montré que l'injection de lactate de soude amenait une plus forte augmentation et une persistance de la lactacidémie chez les animaux surrénalectomisés. L'injection sous-cutanée d'adrénaline augmente normalement la lactacidémie. Cette hyperlactacidémie n'existe pas chez les addisoniens et, en général, chez tous les sujets qui font de la créatinurie.

En résumé, l'insuffisance surrénale expérimentale, déterminée par décapsulation bilatérale, provoque des troubles

glucidiques plus complexes que la seule hypoglycémie basale avec augmentation de la tolérance hydrocarbonée, inversion de la courbe d'hyperglycémie alimentaire, hypersensibilité à l'insuline. Il y a une diminution des réserves glycogéniques hépatiques et musculaires expliquant la faible réponse aux agents hyperglycémiants (adrénaline) et une diminution des réserves glucidiques tissulaires. Mais l'imperfection de la phosphorylation entraîne, outre une mauvaise absorption intestinale des glucides, une désintégration défectueuse du glucose déterminant des troubles de la contraction musculaire et de la thermogenèse.

B. Données expérimentales.

I. Expérimentation sur l'animal.

Nous allons envisager les résultats des diverses tentatives chirurgicales expérimentales qui ont été faites sur les glandes surrénales, pour essayer de réduire le diabète obtenu par pancréatectomie. Nous verrons ensuite les applications que l'on a pu en tirer chez l'homme.

1° *Surrénalectomie.*

En théorie, la diminution ou la suppression d'un facteur hyperglycémiant devrait augmenter l'influence du système hypoglycémiant antagoniste. Nous allons voir que les résultats obtenus n'ont pas toujours répondu à ce que l'on attendait de ces interventions.

a) *Surrénalectomie bilatérale.*

1° Action sur la glycémie et le diabète expérimental.

L'antagonisme pancréas-surrénales, admis par tous les auteurs, ne ressort pas toujours nettement du résultat des expériences.

Mackensie observe chez les animaux dépancréatés et surrénalectomisés une chute de la glycémie durant les vingt-

trois heures de survie. Hédon et Géraud, Houssay et Molinelli remarquent également la chute du taux glycémique. Hartmann et Brownell, après expériences sur neuf chats, concluent que l'extrait cortical est essentiel pour maintenir le diabète, mais n'a aucune action sur la survie. Chez un des chats, qui survécut plus longtemps, la glycémie tomba à partir du vingt et unième jour, mais elle ne put être rétablie même par de grosses quantités de cortine.

Stewart et Rogoff estiment que le diabète peut survenir chez les animaux dépancréatés, même en l'absence de sécrétion d'adrénaline, au même degré que chez ceux aux surrénales saines. Après surrénalectomie, le diabète continue si les conséquences de l'opération ne sont pas trop sévères. Le fléchissement de la glycémie est en rapport avec la phase préagonique. Il ne serait pas dû à l'antagonisme glandulaire. Lewis et Turcatti pensent aussi que la chute glycémique est la conséquence du mauvais état général de l'animal.

Fontaine, Weil et Mandel font l'opération en trois temps : pancréatectomie, extirpation d'une surrénale et, trois semaines à deux mois après, seconde surrénalectomie. La décapsulation totale n'empêche pas la glycémie de remonter à un taux élevé après une chute brutale, mais brève. D'après eux il est impossible de guérir, même par la double décapsulation, un diabète pancréatique.

Malgré des résultats si différents, nous admettrons la réalité de l'antagonisme pancréas-surrénales puisque l'action hyperglycémiante des extraits surrénaux est indéniable. Britton et Silvette ont, en effet, démontré que l'injection de doses convenables d'extraits corticaux amène la disparition de toutes les modifications humorales de l'insuffisance surrénale chez les animaux décapsulés. La glycémie est une des premières à reprendre son taux normal. Elle atteint son maximum au bout de huit à dix heures, puis elle retombe avant la mort.

2° Action sur la sensibilité du diabète à l'insuline.

Lewis a noté que les rats décapsulés devenaient hyperinsulino-sensibles. Lewis et Magenta ont démontré que

l'ablation des surrénales chez le chien augmente la sensibilité de celui-ci vis-à-vis du pouvoir hypoglycémiant de l'insuline et empêche la récupération de la glycémie.

Rogoff et Ward Ferril ont remarqué que des doses moindres d'insuline sont nécessaires pour réduire la glycosurie après quelques semaines chez les chiens dépancréatés, surrénalectomisés d'un côté et énervés de l'autre. Cette diminution n'est, disent-ils, pas due à une insuffisance de sécrétion d'adrénaline puisque la dose d'insuline nécessaire ne diminue qu'après plusieurs semaines. D'autre part, la quantité d'insuline devient la même chez les chiens aux surrénales saines (chiens-témoins uniquement dépancréatés). D'ailleurs les doses quotidiennes furent doublées par erreur (80 unités au lieu de 40), sans qu'il se soit produit d'accident. Stewart et Rogoff n'ont pas remarqué que les lapins surrénalectomisés présentaient une hypersensibilité à l'insuline.

Les faits expérimentaux rapportés par Rogoff, Stewart et Ward Ferril semblent en contradiction formelle avec les données cliniques généralement admises. On se souvient cependant, que le malade de Umber (obs. XI), a pu être traité par une dose quotidienne de 40 unités d'insuline, sans jamais présenter de crise hypoglycémique.

b) *Surrénalectomie unilatérale.*

Perrotti a montré que l'influence de cette intervention est transitoire et que la surrénale restante s'hypertrophie et compense peu à peu la perte de l'autre.

La surrénalectomie unilatérale améliore le diabète des chiens dépancréatés, disent Rogoff et Ward Ferril.

D'après Fontaine, Weil et Mandel l'hypoglycémie constatée après décapsulation unilatérale n'est que passagère.

Le plus souvent la surrénalectomie unilatérale semble n'apporter qu'une amélioration transitoire au diabète.

2° *Médullectomie.*

Le lapin privé de sécrétion médullaire présente une grande sensibilité à l'insuline (Sundberg).

Rogoff et Ward Ferril, après dosage de l'adrénaline dans le sang de la veine surrénale, trouvent qu'une quantité minime d'adrénaline ($\frac{1}{70}$ du débit normal) n'empêche pas une insulination normale chez les chiens dépancréatés.

Houssay et Lewis ont montré, par des expériences inattaquables, que l'essence du trouble métabolique qui constitue le diabète pancréatique expérimental est entièrement indépendant de la fonction adrénalinique des surrénales.

En dehors de Sundberg, qui estime que la médullectomie augmente la sensibilité vis-à-vis de l'insuline, le majorité des auteurs semble donc penser qu'elle ne diminue en rien l' mportance du diabète.

3° *Enervation des surrénales.*

a) *Unilatérale.*

Ciminata publie ses expériences sur deux chiens. Il a constaté que l'énervation unilatérale fait baisser uniquement la glycémie.

b) *Bilatérale.*

Ciminata a fait, ensuite, l'énervation bilatérale et s'est aperçu que la glycosurie s'était atténuée, puis avait disparu. Mais, d'après Nothmann le résultat si intéressant viendrait de ce que la pancréatectomie n'avait pas été totale.

Viale, Gondard, après pancréatectomie totale et énervation bilatérale, ont abouti à des résultats opposés.

Takats, Lewis et Magenta ont obtenu une accentuation très nette de la sensibilité à l'insuline.

Turcatti fait, d'abord, une capsulectomie droite à des chiens puis, après pancréatectomie, il pratique l'énervation de la surrénale gauche. Malgré cette intervention qui semble plus complète que la double énervation, les trois chiens en expérience deviennent diabétiques.

Carrasco-Formiguera et Puche font l'énervation bilatérale de deux chiens. Ils ne remarquent pas la moindre influence,

soit sur le diabète grave par pancréatectomie totale, qu'elle soit antérieure ou postérieure à l'énervation, soit sur le diabète bénin par pancréatectomie partielle antérieure à l'énervation.

L'énervation capsulaire semble donc n'avoir aucune action sur la glycémie, malgré les expériences de Ciminata qui, d'ailleurs, paraissent sujettes à caution.

II. Applications chirurgicales de ces données expérimentales.

Divers auteurs ont tenté d'atténuer ou de guérir des diabètes, en se basant sur l'amélioration de la tolérance hydrocarbonée et l'augmentation de la sensibilité à l'insuline que peut créer un hypofonctionnement surrénal. Nous n'exposerons que les résultats des tentatives opératoires portant sur les surrénales, leurs nerfs ou les splanchniques, délaissant volontairement les autres opérations proposées dans le diabète.

a) *Surrénalectomie unilatérale.*

Oppel n'obtint pas d'amélioration du diabète chez un jeune garçon de 13 ans, qui mourut le dix-septième jour après l'opération.

Sussi, à la suite d'une surrénalectomie gauche, ne remarqua aucune amélioration chez son malade.

Piéri enlève la surrénale gauche chez un diabétique de 23 ans. La glycosurie diminue, les signes subjectifs s'amendent, mais le malade meurt au bout de cinq mois d'une maladie intercurrente.

b) *Interventions sur les splanchniques.*

Takats pratique la splanchnicotomie chez trois diabétiques jeunes. Elle ne donne aucune amélioration chez deux malades. Chez le troisième, elle est suivie d'une diminution du besoin en insuline.

Ciceri et Gabrielli ont réalisé le blocage anesthésique des splanchniques par l'alcool chez quinze sujets. La glycémie

et la glycosurie sont abaissées, la tolérance hydrocarbonée est augmentée. D'après ces auteurs, les résultats sont cependant peu encourageants vu le nombre d'échecs et la chute trop brutale de la tension.

c) *Enervation juxta-glandulaire.*

A la suite des résultats expérimentaux, certains auteurs ont cherché à influencer le métabolisme glucosé par énervation capsulaire chez l'homme.

α) *Enervation unilatérale.* — Corrachan et Simarro semblent avoir obtenu des résultats encourageants chez une diabétique de 30 ans (pas d'insuline, régime plus large, pas de glycosurie, augmentation de poids), à la suite d'une énervation droite.

Giordano, dans deux cas, a noté une diminution de la glycémie, de la glycosurie et une augmentation de la sensibilité à l'insuline.

Crile, dans un diabète avec hyperthyroïdie obtient une diminution de la glycémie. La malade, qui recevait trente unités par jour, peut se passer d'insuline après l'opération.

Donati rapporte une amélioration durant encore trois ans après, chez une diabétique grave de 50 ans, après section des ramifications nerveuses de la surrénale gauche. La glycémie est tombée à la normale pour remonter au bout de quelques mois, mais sans jamais atteindre le chiffre primitif. La glycosurie a disparu, ainsi que les signes fonctionnels.

β) *Enervation bilatérale.* — Crile assiste à une baisse de la glycémie (2 gr. 55 à 1 gr. 60) chez une de ses malades après double énervation.

Giordano, chez une femme de 64 ans, n'obtient que des résultats passagers.

Rogoff publie l'observation d'un diabétique de 25 ans traité par l'énervation capsulaire bilatérale. En mai 1934, énervation droite : la quantité d'insuline nécessaire diminue,

mais remonte bientôt à un chiffre plus élevé qu'avant l'opération. En septembre 1934, énervation gauche suivie de crises digestives violentes avec nausées, vomissements. Le malade est traité par les extraits corticaux et le chlorure de sodium. Au mois de décembre on note de la fatigabilité, de l'hypothermie, une tension artérielle abaissée, une perte de poids, une pigmentation avec des taches plus sombres sur la face, le cou et les avant-bras en particulier. Les extraits corticaux ne donnent aucun résultat.

Tous les signes vont en augmentant à chaque crise. Entre les crises la quantité d'insuline nécessaire est la même qu'avant les opérations. Le 13 octobre 1935, l'acétone apparaît dans les urines. Le malade ne répond plus au dextrose intraveineux. Une alternative de mieux et de rechutes entraîne finalement la mort dans le coma addisonien, le 18 octobre 1935.

Nous voyons donc que l'association diabète-maladie d'Addison peut se reproduire expérimentalement chez l'homme à la suite d'interventions audacieuses qui se révèlent à la fois inopérantes et dangereuses. Nous remarquons aussi que l'évolution est la même qu'en clinique : progressive et rapide, avec acidose terminale, mais le malade n'a jamais présenté de sensibilité à l'insuline. Les extraits corticaux n'ont pu enrayer ni même freiner la maladie.

En conclusion, malgré le danger habituel que présentent les interventions chirurgicales chez les diabétiques, nous retiendrons les résultats de l'énervation unilatérale juxta-glandulaire, la seule opération qui paraisse avoir donné des effets durables et intéressants. Rogoff, cependant, rapporte son manque d'action dans un cas. Les autres interventions n'ont eu qu'une action transitoire. C'est pourquoi nous pensons que, dans l'ensemble, on est en droit d'attendre de la chirurgie plus d'inconvénients que d'avantages, chez des sujets aussi fragiles que le sont les diabétiques, et avec des opérations aussi délicates que celles proposées.

CHAPITRE V

PARTICULARITES DU DIABETE ASSOCIE A UNE INSUFFISANCE SURRENALE

L'insuffisance surrénale modifie l'expression habituelle des signes du diabète ; aussi cette association exceptionnelle nous a-t-elle paru présenter certains points intéressants à étudier.

A. Date d'apparition du diabète par rapport à l'insuffisance surrénale.

Dans 50 % des cas, le diabète a été la première manifestation clinique (obs. : IV-VI-IX-X-XI-XII). Il a précédé d'un an, en moyenne, le syndrome addisonien. On a pu ainsi fixer exactement, chez ces malades en traitement, les signes du début de l'atteinte surrénale.

Plus difficiles à préciser sont les conditions et la date d'apparition de chacune des deux affections, quand le diabète a été découvert d'une manière fortuite (comme il arrive souvent pour les diabètes sans dénutrition) chez des malades entrés à l'hôpital pour asthénie, fatigabilité, pigmentation, hypotension et amaigrissement (obs. I, II, V, VII, VIII).

Dans un seul cas (obs. III), la lésion surrénale a débuté cliniquement quelques mois avant l'hyperglycémie.

Seule, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, a permis de déceler un état prédiabétique dans l'observation de Rathery (obs. XIII).

B. **Classification des diabètes et date d'apparition de l'acidose.**

Il est délicat, chez des diabétiques dont la plupart présentent une atteinte tuberculeuse, de préciser si l'amaigrissement, par exemple, découle de l'un ou l'autre processus. De même, dans la maladie d'Addison, il y a une tendance habituelle à l'acidose et Marañon a bien noté une diminution de la réserve alcaline dans vingt cas de maladie d'Addison :

Réserve alcaline : 65 volumes de CO^2 : aucun cas.

Réserve alcaline comprise entre 65 et 52 : 4 cas soit 20 %.

Réserve alcaline comprise entre 51 et 40 : 13 cas soit 65 %.

Réserve alcaline comprise entre 39 et 30 : 2 cas soit 10 %.

Réserve alcaline : 30 : 1 cas soit 5 %.

Cette acidose s'accentue au fur et à mesure que la maladie devient plus grave. Elle est, en effet, une des conséquences de la diminution des réserves glycogéniques rencontrées dans l'insuffisance surrénale. Expérimentalement, la surrénalectomie provoque de la polypnée, phénomène de défense contre l'acidose. Il apparaît difficile de dissocier la part d'acidose qui revient au diabète, et celle qui revient à la maladie d'Addison. Nous avons noté, cependant, un diabète sans dénutrition dans 33 % des cas (obs. I, IV, XI, XIII). La présence d'acétone et d'acide diacétique dans les urines nous autorise, en outre, à classer neuf cas comme diabètes avec dénutrition. Tantôt l'acidose s'est manifestée d'emblée (obs. III, VIII, IX, X, XII), tantôt elle a été seulement terminale (obs. II, VI, VII). Dans l'observation de Brookfield, le malade est arrivé dans le coma pour mourir peu après. Il n'est fait mention ni de ses antécédents, ni d'analyse d'urines.

Dans les cas de West et Rabbé (obs. IV et VIII), la glycosurie, la polydypsie et la mort dans le coma, permettent d'affirmer qu'il s'agit de diabète vrai et non de diabète rénal.

C. **Hypersensibilité à l'insuline.**

Normalement, vis-à-vis de l'insuline, tous les diabétiques justiciables de ce traitement ne réagissent pas d'une manière

identique. C'est pourquoi E. Aubertin a classé les diabètes en quatre catégories : diabètes à régulation glycémique insulino-normale ; diabètes à régulation glycémique insulino-hypersensible ; diabètes à régulation glycémique insulino-résistante ; diabètes à régulation glycémique insulino-instable. Dans les diabètes à régulation glycémique hypersensible, on peut distinguer les diabètes à réaction insulinique intense et brève, et les diabètes à réaction insulinique intense et prolongée. Les cas que nous envisageons entrent plus particulièrement dans cette dernière catégorie.

Noms d'auteurs	*Ration quotidienne d'Insuline*	*Glycémie*	*Glycosurie*	*Régime*
Arnett	Non précisée 20 U	4 gr. 40 4 gr. 20	+ +	? Protides : 57 gr. Lipides : 187 gr. Hyd. de C. : 57 gr.
Brookfield...	Coma très résistant à l'insuline	?	?	?
Simpson	10 U	3 gr. 60	+	?
Gowen	5 U	1 gr. 65	+	?
Labbé.....	40 U 90 U	4 gr. 45 2 gr. 10	400 gr. p. jour +	? ?
Umber..... (obs. X)	Non précisée 42 U 24 U	? 3 gr. 25 3 gr. 45	50 gr. °/°° 36 gr. °/°° 17 gr. 50 °/°°	? Hydr. de C. : 24 gr. Hydr. de C. : 24 gr.
Umber..... (obs. XI)	40 U	?	50 gr. °/°°	Hydr. de C. : 96 gr.
Blomfield ...	56 U 40 U 4 U 6 U 28 U 10 U	5 gr. 60 1 gr. 83 ?Réact. hypoglycémiques 1 gr. 3 gr. 10 3 gr. 10	+ (faible) + *d°* 0 + *d°* + *d°* + *d°*	2.000 calories 2.000 calories 2.000 calories 1.300 calories 1.600 calories 1.400 calories

Certains malades de nos observations n'ont pas suivi de traitement insulinique, soit que l'insuline ne fût pas encore connue, soit que le diagnostic ait été porté trop tardivement. Huit cependant ont bénéficié de la cure. Nous avons résumé, dans un tableau, les quantités d'insuline qui ont été faites par rapport à la glycémie, à la glycosurie et au régime.

Les observations de Umber (obs. X) et de Blomfield nous paraissent intéressantes, du fait de l'action progressivement croissante de l'insuline sur la glycémie, dont le taux s'abaisse avec des quantités moindres, au fur et à mesure de l'évolution de la maladie.

Les limites de la sensibilité à l'insuline sont très variables : Arnett rapporte qu'une unité en plus ou en moins, à l'injection de midi, entraînait soit une hypoglycémie, soit l'apparition d'acétone et d'acide diacétique dans les urines. Umber prétend au contraire que, chez certains diabétiques addisoniens, la tolérance à l'insuline est aussi grande que chez ceux aux surrénales saines (obs. XI).

Dans le cas de Blomfield l'insulinosensibilité est nette. On peut même dire que ce diabète est insulino-hypersensible puisqu'avec un régime constant à 2.000 calories, on note une amélioration de la tolérance hydrocarbonée, la ration d'insuline passant du taux initial de 56 unités à 4 unités, en un laps de temps de neuf mois environ.

Mais cette hypersensibilité à l'insuline apparaît bien plus fréquente encore : Umber (obs. X) a obtenu une crise hypoglycémique avec 42 unités puis, plus tard, sept crises avec 24 unités (la glycémie s'est abaissée jusqu'à 0 gr. 43), Lévy Simpson avec 10 unités, Gowen avec 5 unités. Les crises d'hypoglycémies rapportées se traduisaient par des frissons, des sueurs, ou même des convulsions et du délire. Elles disparaissaient d'elles-mêmes ou par ingestion de quelques morceaux de sucre.

Nous avons relevé dans la littérature d'autres faits de ce genre :

Unverricht rapporte que, chez un jeune homme légère-

ment diabétique, une tuberculose pulmonaire évolutive amena une aggravation du diabète. En même temps, le malade devint peu à peu si sensible à l'insuline, que l'injection de 5 unités entraîna de graves crises hypoglycémiques. En se basant sur cette constatation, l'auteur pensa au développement d'une tuberculose des capsules surrénales, bien que le seul indice clinique en faveur de ce diagnostic fût l'hypotension. L'autopsie confirma cette hypothèse : il existait une caséïfication des deux surrénales.

Nous nous permettons de remarquer, à ce sujet, que l'hypersensibilité à l'insuline chez un diabétique tuberculeux peut relever d'une tuberculose des capsules surrénales, mais aussi d'une dégénérescence graisseuse du foie.

Marañon observa un coma hypoglycémique mortel, chez une jeune addisonienne de 21 ans, après injection de 5 unités d'insuline. A l'autopsie, les deux surrénales étaient atrophiées et réduites à une masse caséeuse ramollie. L'examen histologique ne montrait plus trace de parenchyme glandulaire. Il y avait, en outre, une sclérose rénale, une sclérose ovarique double polykystique profonde et une hypertrophie du thymus (13 gr.) avec d'abondants corps de Hassal.

Chez une malade de 40 ans, présentant une maladie d'Addison typique, accompagnée d'une glycémie à 1 gr. 60 (après un petit déjeuner composé de café au lait et de 20 gr. de pain), avec état général satisfaisant, Marañon observa qu'une dose d'insuline de 10 unités qui, chez un diabétique ou une personne saine, produit des variations glycémiques et des réactions générales très discrètes, a donné lieu à une hypoglycémie rapide très intense et persistante, avec chute de la tension artérielle minima. Le syndrome hypoglycémique était typique et présentait une allure grave (l'auteur a l'impression que, si la malade n'avait pas été énergiquement soignée, elle serait morte).

Pour écarter l'objection que la gravité des effets post-insulinique pourrait être attribuée à l'état général précaire des malades tout au moins autant qu'à la lésion surrénale, Mara-

ñon injecta 10 unités d'insuline à une tuberculose cachectique : la réaction post-insulinique fut normale ; et 10 unités à une malade cancéreuse également cachectique : il obtint, cette fois, une réaction hypoglycémique indéniable. La malade mourut une semaine plus tard et l'autopsie pratiquée montra deux glandes surrénales extrêmement petites avec atrophie de la substance corticale, une substance médullaire droite cavitaire et du tissu glandulaire raréfié avec de nombreux foyer hémorragiques.

En conclusion nous pouvons dire que :

1° L'insuffisance surrénale crée un état de sensibilité vis-à-vis de l'insuline. Des doses inoffensives de cette substance produisent des accidents cliniques graves et même mortels chez les malades addisoniens.

2° Cette hypersensibilité insulinique n'est pas en rapport avec le mauvais état général des malades atteints d'insuffisance surrénale, puisqu'elle ne se produit pas chez d'autres malades cachectiques (à moins que ceux-ci ne présentent en même temps une atteinte surrénale hépatique ou hypophysaire).

L'insulino-hypersensibilité, quoique fréquente (6 cas sur 8) n'est pas constante. Dans le cas de Umber (obs. XI) une maladie d'Addison authentique s'accompagne d'un diabète à réaction insulino-normale. Et même, Brookfield a pu constater de l'insulino-résistance au cours d'un coma diabétique coexistant avec une maladie d'Addison confirmée histologiquement. Il est vrai que, dans ce dernier cas, l'insuffisance de l'observation ne permet pas de trancher si le coma relevait du diabète ou de la poussée terminale d'insuffisance surrénale, dont les symptômes ne sauraient être influencés par l'insuline.

Les facteurs d'hypersensibilité à l'insuline relèvent donc principalement soit d'une atteinte des glandes hyperglycémiantes (surrénales, thyroïde, hypophyse), soit d'une diminution des réserves glycogéniques du foie. Or, dans tous les cas, il y avait atteinte des surrénales et signes cliniques nets

de maladie d'Addison. Si le facteur d'hypersensibilité du diabète à l'insuline est le plus important, ce n'est pas le seul. On note des altérations hépatiques importantes dans le cas d'Arnett, de Simpson et de Gowen. Cependant, malgré une atrophie générale de l'organe, le glycogène hépatique paraissait abondant dans ce dernier cas. On remarque aussi une atteinte thyroïdienne dans le cas de Gowen.

On peut en déduire, qu'en général, l'atteinte surrénale augmente la sensibilité du diabète à l'insuline.

D. **Insulino-instabilité.**

Elle peut se rencontrer au cours de l'insuffisance surrénale. La sensibilité insulinique varie :

1° *Au point de vue quantitatif* : examinant, en effet, l'observation d'Arnett, nous voyons que la quantité d'insuline doit être fixée exactement, sous peine d'engendrer des désordres graves. Alors que dans un diabète ordinaire le nombre d'unités peut varier dans les limites assez grandes il suffit, chez ce malade, de deux unités d'écart pour passer de l'hypoglycémie à l'acidose. Nous remarquerons, cependant, comme cause favorisante d'hypoglycémie, la faible teneur du régime en hydrates, en carbone (57 gr.). Son excessive richesse en graisses (187 gr.) a pu expliquer aussi la facilité avec laquelle le malade faisait de l'acidose.

2° *Dans le temps* : le malade de Blomfield a très bien supporté, au début, 40 unités d'insuline avec un régime de 2.000 calories. Puis, brusquement, et sans que le régime ait changé, il est obligé de diminuer sa ration quotidienne jusqu'à 4 unités, pour éviter les crises hypoglycémiques. Il remonte ensuite à 6, puis 28 unités. Il est enfin réglé avec 10 unités d'insuline et un régime de 1.400 calories.

On conçoit, dans ces conditions, la difficulté d'équilibrer un diabète chez de tels malades, sans une surveillance constante et même quotidienne.

L'appréciation de l'hypersensibilité du malade à l'insuline

dépend beaucoup de la rigueur avec laquelle est suivi le régime de restriction hydrocarbonée. Dans le cas d'Arnett, le régime était fixe, mais trop riche en graisses et trop pauvre en hydrates de carbone (ou a vu que ce facteur pouvait avoir eu de l'influence). Dans le cas de Blomfield, le régime variait de 2.000 à 1.300 calories, mais on ignore si la ration hydrocarbonée était invariable. Il est donc, dans ces deux cas, assez difficile de statuer sur l'authenticité de l'insulino-instabilité. On tend, d'ailleurs, à admettre que cette modalité de réaction insulinique est assez rarement rencontrée. On l'explique généralement par une dystonie neuro-végétative influençant le système glyco-régulateur neuro-endocrinien. Il ne semble pas que les sécrétions surrénales jouent un rôle important dans la genèse de l'insulino-instabilité.

E. **Evolution des diabètes.**

Nous avons vu que l'insuffisance surrénale est génératrice d'acidose. Les mêmes difficultés vont donc se présenter à nous, pour savoir si la présence d'acétone et d'acide diacétique dans les urines doit être considérée comme un facteur d'aggravation du diabète, ou indépendant de lui. D'autre part, la diminution des doses d'insuline est-elle la conséquence d'une évolution favorable du diabète, ou bien est-elle uniquement liée à l'insuffisance surrénale? Enfin, les examens de laboratoire (glycosurie, glycémie) ne sont pas toujours donnés en concordance avec le régime et le traitement insulinique.

Nous avons, malgré tout, essayé de classer les diabètes en :

1° *Progressifs.*

Tous ont abouti à une mort plus ou moins rapide. Dans le cas d'Arnett, l'évolution s'est faite par poussées successives. Dans une première phase la glycémie, qui était de 4 gr. 40, disparaît sous l'influence d'un traitement insulinique et du régime. Une seconde phase montre une ascension de la glycémie à 2 gr. 50, avec apparition d'acidose et d'hypersensibilité

à l'insuline. La malade, cependant, peut encore être équilibrée. Enfin, la glycémie atteint à nouveau 3 gr. 90, l'acidose réapparaît et entraîne la mort de la malade. La durée d'évolution de la maladie est de trente mois environ.

Depuis trois ans, le malade de Simpson présentait de la polyurie et de la polyphagie. On ne lui fit subir aucune traitement antidiabétique. Quatre jours avant sa mort, la glycémie est de 3 gr. 60. On note de l'acétonémie. Dix unités d'insuline font tomber la glycémie de 2 gr. 50 à 1 gr. 50, mais une crise hypoglycémique apparaît le lendemain matin. Le malade meurt dans un coma plus addisonien que diabétique.

A l'examen d'entrée, Rabé a noté, chez son malade, une glycosurie de 250 gr. par jour, avec présence d'acétone dans les urines. Le régime ne donne aucun résultat et la mort survient rapidement.

Gowen trouve chez sa malade, une glycémie de 1 gr. 65 et de la glycosurie. Une tentative de traitement insulinique (5 unités) ayant entraîné une crise hypoglycémique, Gowen réussit à la régler parfaitement et uniquement par un régime sur lequel il ne donne aucune précision. Quatre mois après, la glycosurie réapparaît. Il y a de l'acétonurie. La malade meurt dans le coma.

2° *Régressifs.*

Le malade de Blomfield présente, à l'entrée, de l'acétone et de l'acide diacétique dans ses urines. La glycémie est de 5 gr. 60. On le règle avec 56, puis 40 unités d'insuline et un régime de 2.000 calories. Une phase d'hypersensibilité à l'insuline permet de descendre à 6, puis 4 unités quotidiennes, malgré une glycémie encore forte (3 gr. 10). Enfin le malade est équilibré avec 10 unités et 1.400 calories. Nous voyons donc qu'il y a eu chute de la glycémie, en même temps qu'une diminution de la quantité d'insuline nécessaire.

Le cas de Umber (obs. X) représente une évolution par poussées, avec amélioration finale : Une glycosurie de 50 gr. % disparaît, d'abord, par une cure hydrominérale. L'année sui-

vante la cure ne donne aucun résultat : la glycosurie est de 36 gr., avec acidose. 42 unités d'insuline, puis le seul régime, font régresser tous les symptômes. Quelques temps après, la glycémie est de 3 gr. 50. On fait de l'insuline, qu'on abandonne bientôt pour traiter la malade uniquement par le régime. La glycémie tombe à 1 gr. 40 et la glycosurie disparaît.

Le malade de Umber (obs. XI), qui a présenté de l'hyperglycémie et de la glycosurie (50 gr. °/oo), peut être renvoyé chez lui équilibré (pas de glycosurie, glycémie normale), avec un régime de 96 gr. d'hydrates de carbone et 40 unités d'insuline.

3° *Cas douteux.*

Un certain nombre d'observations ne fournissent pas assez de renseignements pour que l'on puisse, avec quelque exactitude, parler de l'évolution du diabète dans un sens favorable ou non.

Montgommery ne précise pas le traitement institué. Durée : dix-huit mois. West indique seulement la mort dans le coma, avec vomissements, chez un diabétique qui a présenté 25 gr. par litre de glycosurie. Le malade de Brookfield est arrivé dans le coma. Aucun antécédent n'est relaté. Le traitement insulinique du malade de Labbé est passé de 20 à 90 unités, malgré une chute de la glycémie de 4 gr. 45 à 2 gr. 10. Mais la glycosurie, qui était de 400 gr. au début, n'est pas indiquée par la suite. Il n'est, d'autre part, pas fait mention du régime.

CHAPITRE VI

PRONOSTIC

Le pronostic général de l'association de l'insuffisance surrénale à un diabète est très grave. Dans nos observations, la mort, après le début des troubles, est survenue au bout de : 36 mois (Rabé), 30 mois (Arnett), 20 mois (Mauriac), 18 mois (Montgommery), 7 mois (West), 6 mois (Gowen), 3 mois (Rathery), 50 jours (Simpson). Le malade de Brookfield est arrivé dans le coma et sa mort a été presque immédiate. Dans neuf cas sur treize (69 %), la mort a donc été rapide. Nous ne connaissons pas l'évolution ultérieure des cas de Labbé, Blomfield et Umber (obs. X et XI). Il est vrai que le pronostic de l'insuffisance surrénale est, par lui-même, fatal à plus ou moins longue échéance (de 6 mois à 2 ans, en moyenne), malgré l'introduction récente dans la thérapeutique de l'hormone corticale synthétique. Trois malades seulement purent, d'ailleurs, en bénéficier. Celui de Blomfield semble en avoir tiré des avantages. Chez ceux de Mauriac et Simpson, peut-être traités trop tardivement, elle ne paraît pas avoir reculé l'échéance fatale.

Action de l'insuffisance surrénale sur le diabète.

Le traitement insulinique, quand il put être institué, n'a guère influencé l'évolution du diabète. Les observations II, IV, VIII datent de l'ère ante-insulinienne. Le trouble glycémique fut léger, apparemment bénin, dans le cas de Mauriac et Rathery, ne nécessitant aucune thérapeutique antidiabéti-

que. Le malade de Umber (obs. X) fut réglé uniquement par le régime. Enfin, les autres cas furent beaucoup plus difficiles à équilibrer que des diabètes ordinaires étant donnée la fréquence de l'insulino-hypersensibilité.

En général, le traitement sera donc impuissant à juguler parfaitement le diabète. Or, celui-ci, de bénin peut devenir grave par suite de la diminution de toutes les réserves glycogéniques de l'organisme. L'acidose diabétique s'ajoutera à l'acidose de l'insuffisance surrénale. Si le diabète arrive secondairement, il sera, d'emblée, avec dénutrition. Nous avons vu, en effet, la fréquence de l'acidose primitive dans nos observations. Si le diabète précède l'insuffisance surrénale, il risque de devenir rapidement acidosique après l'installation de celle-ci.

Aussi, nous dirons que l'action néfaste de l'insuffisance surrénale sur le diabète se traduit par deux ordres de faits : 1° difficulté de traitement (insuline, régime); 2° aggravation du diabète (acidose).

Action du diabète sur l'insuffisance surrénale.

L'hyperglycémie ou le diabète précipitent-ils l'évolution de l'insuffisance surrénale ?

Le diabète aggrave certainement la maladie d'Addison, comme il aggrave toute tuberculose. Il le fera dans la mesure où le trouble glycémique aura été corrigé par l'insuline et le régime.

D'autre part, étant donnée l'extrême fragilité des addisoniens, le diabète peut être une des causes, parfois minimes, qui suffisent à déclancher chez eux de véritables désastres (abcès gangréneux du poumon dans le cas de Montgommery).

Expérimentalement, d'ailleurs, l'hyperglycémie exerce une action indubitable. Verzâr et Laszt provoquent la mort du rat décapsulé cinq heures après l'injection de 2 gr. 5 de glucose. Ils recherchent la dose minima d'extrait cortical à étalonner qui, injectée au rat décapsulé une heure avant le glucose,

maintient l'animal en survie. Dans un lot d'animaux surrénalectomisés, les animaux recevant des injections glucosées meurent plus vite que les animaux-témoins. La mort de l'animal survient plus précocement lorsque le glucose est introduit dans l'anse intestinale isolée d'un cobaye surrénalectomisé. L'animal présente alors une diarrhée profuse avec collapsus mortel. Diverses explications de ces faits ont été données. Les uns, faisant jouer au potassium un rôle toxique, estiment que l'introduction de glucose dans l'intestin entraîne, dans la cavité entérique, un appel compensateur de chlorure de sodium et d'eau. Il en résulte une hypochlorémie, une hyperkaliémie, une hyperazotémie qui expliqueraient l'aggravation de l'insuffisance surrénale opératoire.

Thorn observe de l'hyperkaliémie chez les addisoniens traités par de fortes doses de solution sucrée. Ce trouble s'accompagne de faiblesse musculaire, avec paralysie transitoire des muscles extenseurs du cou, des mains et des pieds. Une modification du traitement fait cesser cette rare complication.

D'autres auteurs estiment que la diminution du glutathion, de la phosphorylation, de la vitamine C, entraîne une diminution des processus d'oxydo-réduction tissulaire, comme en témoignent les troubles de la thermogenèse, de la contraction musculaire et l'abaissement du métabolisme basal. En particulier, les glucides seraient incomplètement dégradés et il en résulterait l'apparition de composés intermédiaires toxiques. D'autres substances ont été invoquées : créatinurie, hyperlactacidémie, hyperkaliémie. Cette hypothèse, aussi satisfaisante qu'elle puisse paraître, demande une vérification des faits expérimentaux ci-dessus énoncés.

Mais, si expérimentalement l'injection de glucose précipite la mort des animaux surrénalectomisés, *il est loin d'en être de même dans l'insuffisance surrénale aiguë en clinique*, et l'on observe des améliorations appréciables grâce à cette thérapeutique jointe à l'hormone corticale, à la chloruration et à l'adrénaline.

La mort, dans la maladie d'Addison, se fait en hypoglycémie, le plus souvent. Ici, ce sont surtout des phénomènes d'acidose que l'on constate. On peut être tenté d'invoquer des substances toxiques intermédiaires du métabolisme hydrocarboné (lactacidémie, créatinurie, acide pyruvique, etc.), mais la glycémie reste élevée. On peut donc considérer que l'hypoglycémie n'est pas la seule cause de la mort des addisoniens et dire, avec Marañon, que les facteurs responsables sont nombreux (acidose, hypoglycémie, troubles circulatoires, facteurs humoraux, etc.).

CHAPITRE VII

TRAITEMENT

Le traitement de l'association diabète et maladie d'Addison comprend nécessairement celui de chacune des deux maladies. Mais, si l'hyperglycémie ne fait pas varier la thérapeutique de l'insuffisance surrénale, l'inverse n'est pas vrai. Aussi nous nous attacherons plus spécialement aux modalités du traitement antidiabétique.

Traitement du diabète

Ces diabètes présentent, en effet, plusieurs particularités : la réduction des réserves glycogéniques hépatiques et musculaires, l'extrême insulino-sensibilité et parfois l'insulino-instabilité.

Pour augmenter les réserves glycogéniques on donnera au malade un régime comprenant une forte ration hydrocarbonée (120 à 150 gr. par jour) de façon à combattre ou à prévenir l'acidose presque constante. Cette forte ration aura, en outre, l'avantage d'éviter l'hypoglycémie post-insulinique qui survient toujours facilement chez ces malades.

Mais on se heurte souvent à la difficulté qu'il y a à faire ingérer la totalité du régime. En effet l'insuffisance surrénale entraîne des troubles digestifs (anorexie, vomissements...) si préjudiciables chez un individu déjà très asthénié. Ceux-ci entraveront donc la fixité et la richesse du régime institué. On pourra pallier à cet inconvénient en fractionnant la ration

hydrocarbonée. Le complément de la ration sera donné sous forme de glucose.

Si le régime ne suffit pas pour supprimer la glycosurie, on aura recours à l'insuline; mais, pour éviter l'hypoglycémie, il faudra tâter la sensibilité du sujet à l'insuline en injectant des doses, d'abord minimes, puis progressivement croissantes, avec vérification quotidienne de la glycosurie. On se gardera donc de faire en une seule injection de trop fortes doses, surtout au début du traitement, et l'on évitera l'insuline protamine-zinc ou toute autre insuline-retard. Au besoin on fractionnera la dose totale en trois injections faites, non plus un quart d'heure avant chaque repas, mais une demi-heure, une heure et deux heures avant. On pourra même scinder la ration hydrocarbonée en petits repas intercalaires si l'hypoglycémie avait tendance à se produire malgré les précautions prises. La diurèse nycthémérale sera fractionnée en trois parties, chacune correspondant à l'intervalle horaire écoulé entre le début d'un repas et celui du repas suivant. La glycosurie relevée dans chacune de ces parties, donnera la mesure empirique de la dose d'insuline à injecter au repas correspondant. Si l'on fait une ou deux piqûres, la plus forte partie de la ration hydrocarbonée sera répartie sur le, ou les repas suivant la piqûre.

Enfin, la vérification quotidienne de la glycosurie permettra, en outre, de dépister l'insulino-instabilité et de régler chaque jour le nombre d'unités d'insuline, par rapport à elle.

Nos observations comportent peu de précisions sur les régimes institués. Arnett indique 57 gr. d'hydrates de carbone; Umber (obs. X) 24 puis 36 gr. d'hydrates de carbone; Umber (obs. XI) 96 gr. d'hydrates de carbone. Toutes ces rations sont, à notre avis, beaucoup trop faibles pour les raisons que nous avons indiquées. Umber, sans nier l'hypersensibilité insulinique des addisoniens diabétiques, prétend que, dans certains cas, on peut traiter ces malades comme ceux qui ont des capsules surrénales saines. Il va même jusqu'à dire qu'une surinsulination est, chez eux, possible. Il cite, à ce pro-

pos, l'observation XI, où le malade fut définitivement équilibré avec 40 unités d'insuline quotidiennes. Cependant, il recommande d'injecter les doses avec prudence et lenteur, afin d'éviter les accidents hypoglycémiques.

Traitement de l'insuffisance surrénale.

Il ne diffère pas de celui de l'insuffisance surrénale isolée. On fera donc à ces malades :

Des extraits corticaux (cortine d'extraction ou de synthèse).

De l'adrénaline pour compenser la déficience de sécrétion médullaire.

Du chlorure de sodium pour réduire l'hyponatrémie.

Les auteurs ont émis des opinions différentes, à propos de l'action, sur la glycémie, des extraits corticaux aqueux et de l'hormone corticale synthétique (acétate ou propionate de désoxycorticostérone).

Action des extraits corticaux. — Dans l'observation de Simpson la glycémie passe de 1 gr. à 3 gr. 60 au bout de cinquante jours, sous l'influence du traitement par l'extrait cortical.

D'après Blomfield, l'extrait cortical (Eschatin) aurait tendance à faire monter la glycémie et à donner de la glycosurie ainsi qu'il l'a constaté chez son malade à deux reprises : l'injection de 20 cc. d'extrait fait monter, dès le lendemain, la glycémie de 0 gr. 86 à 1 gr. 09, le surlendemain à 2 gr. 44. La glycosurie, nulle le jour de l'injection, l'est encore le lendemain, mais passe à 15 gr. 50 le troisième jour. L'arrêt du traitement fait regresser la glycémie et annule la glycosurie. Sa reprise fait réapparaître ces symptômes.

Thaddéa a remarqué que, sous l'influence d'une thérapeutique cortico-surrénalienne *per os* chez un addisonien, la courbe d'hyperglycémie provoquée se rapproche de plus en plus de la normale. Il en conclut que la mise en réserve des hydrates de carbone, sous forme de glycogène, qui est difficile

dans l'insuffisance surrénale, est facilitée par l'apport d'hormone corticale, sous forme d'extraits. Celle-ci faciliterait, en outre, la mobilisation du glycogène par l'adrénaline, et ferait disparaître la créatinurie que l'on interprète comme un signe de disparition du glycogène musculaire. Elle n'a, par contre, aucune action sur la glycémie elle-même, puisque, après un an de traitement cortico-surrénal, la glycémie est toujours, chez son malade, de 0 gr. 80.

Expérimentalement, Labbé, Renault, Aubertin, Mauriac, ont pourtant conclu à une action antagoniste, sur la glycémie, entre l'insuline et l'extrait surrénal. Britton et Silvette obtiennent un rétablissement complet des animaux décapsulés et font disparaître toutes les modifications de l'insuffisance surrénale par l'injection de doses convenables d'extraits surrénaux. La glycémie est une des premières à reprendre son taux normal : elle arrive au maximum après huit à dix heures, puis retombe ensuite.

Action de l'acétate de désoxycorticostérone. — Cinq milligrammes d'hormone corticale synthétique et un milligramme d'adrénaline, font passer la glycémie de 0 gr. 56 à 1 gr. 15 chez un malade de Mauriac.

Blomfield, qui a traité son malade par les deux variétés de cortine, a constaté que l'hormone synthétique ne présentait pas, à l'inverse de celle d'extraction, l'inconvénient d'augmenter la glycémie.

En résumé, l'hormone corticale semble hyperglycémiante le plus souvent. L'acétate de désoxycorticostérone, plus facile à obtenir, moins coûteux et peut-être moins hyperglycémiant que l'extrait cortical aqueux, paraît présenter des avantages certains. Son emploi nous paraît devoir s'imposer notamment quand la maladie d'Addison est compliquée de diabète ou d'hyperglycémie.

CONCLUSIONS

La maladie d'Addison s'accompagne, dans la règle, d'hypoglycémie (97 % des cas). A l'occasion d'un cas personnel, nous avons pu rassembler treize observations complètes d'insuffisance surrénale associée à un diabète ou à un état prédiabétique. De leur étude nous tirons les conclusions suivantes.

Cette association se rencontre principalement chez l'adulte.

La tuberculose surrénale joue un rôle primordial dans l'atteinte surrénale (7 fois sur 9), mais ne fait pas toujours sa preuve histologique ou bactériologique. Les lésions pancréatiques sont fréquentes (6 cas sur 7). Elles permettent d'expliquer dans une large mesure, l'apparition du diabète ; qu'il s'agisse de lésion inflammatoire ou dégénérative, on ne peut en déceler l'étiologie. L'hémochromatose est le seul facteur étiologique commun que nous puissions invoquer dans un cas. Les lésions hépatiques se retrouvent dans les trois quarts des cas et coexistent souvent avec les lésions pancréatiques. L'atteinte rénale est notée dans quatre cas. L'examen histologique systématique des glandes endocrines a été trop rarement pratiqué, pour en tirer des conclusions.

L'insuffisance surrénale expérimentale entraîne une hypoglycémie qui relève de la diminution des réserves glycogéniques générales et d'une mauvaise absorption intestinale ; mais l'imperfection de la phosphorylation engendre des perturbations dans la dégradation des hydrates de carbone. La surrénalectomie entraîne, le plus souvent, une diminution de la glycémie et de la glycosurie, et une augmentation de la sensibilité à l'insuline chez les animaux dépancréatés. La médul-

lectomie n'influence généralement pas le diabète expérimental et l'énervation juxta-glandulaire de la surrénale donne des résultats inconstants et transitoires, aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Chez ce dernier, ce sont des opérations graves, que l'on doit déconseiller, car elles risquent de compromettre définitivement le fonctionnement de la cortico-surrénale.

Dans la moitié des cas, le diabète précède l'insuffisance surrénale ; dans un cas, il lui fut postérieur. Dans le tiers des cas, il s'agit de diabète floride ou d'hyperglycémie simple, de diabète avec dénutrition dans les deux autres tiers. L'acidocétose peut venir compliquer un diabète floride. Il est délicat de l'attribuer uniquement à la progression du diabète, car la maladie d'Addison engendre de l'acidose.

L'insuffisance surrénale rend six fois sur huit le diabète insulino-hypersensible. La réaction insulinique est intense et prolongée. On peut constater des accidents hypoglycémiques graves, provoqués parfois par des doses minimes d'insuline. Elles ne sont pas en rapport avec le mauvais état général du malade, mais avec l'atteinte surrénale diminuant les réserves glycogéniques, avec l'atteinte hépatique et plus rarement, l'atteinte de l'hypophyse et de la thyroïde. Plus exceptionnellement on peut noter des réactions insulino-normales ou même de l'insulino-résistance. L'insulino-instabilité est plus difficile à juger, en raison du peu de renseignements donnés dans les observations rapportées. Dans quatre cas, le diabète fut progressif, dans trois cas régressif, dans quatre cas l'évolution propre du diabète ne peut être jugée.

Le pronostic général de l'association de l'insuffisance surrénale au diabète est très grave. La mort, constatée dans 69 % des observations, survient, en moyenne, dans un délai de quinze mois, qui n'est pas très inférieur à celui constaté dans la maladie d'Addison isolée. Le diabète n'aggrave donc pas considérablement le pronostic. Celui-ci est surtout fonction de l'évolution de l'insuffisance surrénale et du traitement qui lui

aura été opposé. Bien réglé, le diabète n'écourtera pas sensiblement la vie de l'addisonien. Par contre, l'insuffisance surrénale, rendra le diabète difficile à équilibrer en le rendant insulino-hypersensible, en le compliquant d'acido-cétose et de troubles digestifs (anorexie, vomissements, diarrhée) qui troubleront l'absorption de la ration hydrocarbonée.

Le diabète sera traité par un régime relativement riche en hydrates de carbone (120 à 150 gr. par jour). Si la restriction hydrocarbonée n'est pas suffisante pour supprimer la glycosurie on aura recours à l'insuline. L'insuline ordinaire sera fractionnée en plusieurs doses. La facilité avec laquelle ces malades font des crises hypoglycémiques exige, d'autre part, une grande prudence dans l'administration de la ration insulinienne. Celle-ci, très faible au début, ne devra être augmentée que progressivement. On laissera une faible marge de glycosurie qui sera vérifiée fréquemment. Le fractionnement de la ration hydrocarbonée peut être imposé par la tendance à l'hypoglycémie.

En outre, le traitement de l'insuffisance surrénale comportera de la cortine de synthèse (10 à 100 milligrammes par semaine), de l'adrénaline, du chlorure de sodium *per os* et l'adjonction de cystéïne et de vitamine C dans les périodes intercalaires aux cures de cortine. L'hormone de synthèse présente l'avantage d'être moins hyperglycémiante et moins coûteuse que la cortine naturelle ou les extraits cortico-surrénaux concentrés.

Le traitement de cette association morbide restera toujours délicat, mais on peut considérer que le pronostic doit être favorablement influencé par les progrès récemment réalisés dans la thérapeutique de la maladie d'Addison.

En résumé, nous concluerons que :

1° L'association diabète-maladie d'Addison est une simple coexistence, ce qui explique sa rareté.

2° L'influence réciproque des deux maladies semble se

manifester surtout par l'action néfaste de l'insuffisance surrénale sur le diabète.

3° Le traitement général de l'association ne diffère pas de celui de chaque affection séparée. Celui du diabète, cependant, demande à être pratiqué avec un soin tout particulier.

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

Vu
Le Doyen,
Pierre MAURIAC.

Vu :
Le Président de la thèse,
Pierre MAURIAC.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 9 décembre 1941

L'Inspecteur Général de l'Enseignement Supérieur
Recteur de l'Académie :

A. LIRONDELLE

BIBLIOGRAPHIE

Allan (F.-N.). — « Diabète sucré associé à une maladie d'Addison », *Proc. of the Staff Meet. of the Mayo Clin.*, déc. 1930.

Arnett (J.N). — « Association de Maladie d'Addison et de diabète sucré », *Archiv. of int. Medic.*, 1927, XXXIX, 698.

Blomfield (A.-L.). — « Coïncidence de diabète et de Maladie d'Addison », *Bull. of the Johns Hoskins Hosp.*, déc. 1939.

Boulin et **Uhry**. — « Insuffisance surrénale et diabète bronzé », *Med. Anal. Rew. of gen. Med.*, juillet 1937.

Britton et **Silvette**. — « Action de l'extrait cortical et des autres substances sur les animaux décapsulés », *Amer. Journ. Phys.*, 1932, XCIX-15.

Brookfield et **Corbett**. — « Diabète sucré associé à une dégénérescence des glandes surrénales », *British Med. Journ.* 1 : 231-232, fév. 10, 1934.

Broustet, **Traissac** et **Saric**. — « Hyperazotémie terminale au cours d'une maladie d'Addison », *Bull. Méd. Soc. Chir. de Bordeaux*, 1936, p. 298-301, 1937.

Cahuzac. — *Traitement chirurgical du diabète*, thèse Toulouse, 1937.

Ciceri et **Gabrielli**. — « Tentative de traitement du diabète par alcoolisation des splanchniques », *Reforma Medica*, 1933, p. 1668.

— « Etude sur les variations de la glycémie alimentaire après alcoolisation des splanchniques. Tentatives de traitement du diabète sucré », *Archiv. ital. di chirur.*, 1934, p. 121-417.

Ciminata. — « Influence de la section des nerfs des surrénales sur le diabète sucré », *Klin. Wochfft*, 1932, 150.

— « Guérison du diabète expérimental par énervation opératoire des glandes surrénales », *Archiv. di Path. Clin. Méd.*, 1929.

Corrachan et **Simarro**. — « Diabète sucré traité favorablement par énervation opératoire d'une glande surrénale », *Archiv. franco-belges de Chir.*, 1932, p. 292.

Crile. — « Hyperthyroïdisme récidivant. Asthénie neuro-circulatoire. Ulcère peptique et diabète. Traitement par opérations sur le système surréno-sympathique », *J. A. M. A.*, 1931, p. 1616.

— « Indications et contre-indications de l'énervation des surrénales », *An. of Surgery*, 1934, p. 657.

Creyx, **Hirsch** et **Ringenbach**. — « Etude de la glycémie dans un cas de maladie d'Addison », *Journ. de Méd. de Bordeaux*, 113 , 247-250, 10 avril 1936.

Delaunay. — « Les mécanismes régulateurs de l'équilibre glycémique », *Biol. Médicale*, 1936.

Fazekas, **Himwich** et **Martin**. — « Insuffisance adrénalinique chronique et diabète pancréatique », *Proc. of Soc. for Exper. Biol. a. Med.*, nov. 1937.

Fontaine, **Weil** et **Mandel**. — *Le traitement chirurgical du diabète. Recherches expérimentales*, 45e Congrès de Chir. Paris, 1936.

Fréchinos. — « Etude de la glycémie dans l'insuffisance surrénale expérimentale du chien », *Archiv. Soc. Sc. Méd. et Biol. de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, sept. 1934.

Gougerot et **Legrand**. — « Hypoépinéphrie et dysinsulinisme », *Rev. de Méd. de Paris*, 44, 1927.

Gosset. — *L'encéphalopathie addisonienne*, thèse Bordeaux, 1941.

Gowen (W.). — « Diabète sucré et maladie d'Addison », *New Engl. Journ. of Med.*, 207-577-579, sept. 29, 1932.

Grèze. — *Le diabète à régulation glycémique insulino-instable*, thèse Bordeaux, 1934.

Heller (J.). — « Sur la coloration de la peau dans le diabète bronzé », *Deuts. Med. Wochenschfft. Leipzig u. Berlin*, 33-1216 (juill. 25), 1907.

Houssay et **Deulofeu**. — *Ergebniss der Vitamin und Hormon Forschung*, 1939.

Houssay, **Lewis** et **Molinelli**. — C. R. Soc. Biol., 1924, t. XCI, p. 1011.

Képinov. — *Système glycolytique hormonal*, C. R. Soc. Biol., 1937, t. CXXVI.

Labbé, **Boulin**, **Ullmann**. — « Diabète bronzé et insuffisance surrénale », *Presse Médicale*, 11 nov. 1936.

— *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 52, 2 nov. 1936.

Lévy-Simpson. — *Quat. Journ. of Medic.*, 1932-99, I (NS), 577.

Lewis et **Turcatti**. — « Glandes surrénales et diabète pancréatique », *Soc. Biol.*, 1933, p. 403.

Luckens et **Dohan**. — « Nouvelles observations sur la relation du cortex surrénalien avec le diabète expérimental », *Endocrinology*, janv. 1938, t. XXII, 481, pp. 51-58.

Maranon. — « Sur la pathogénie des accidents graves de l'insuffisance surrénale », *Presse Médicale*, 7 août 1929.

— « Action de l'insuline dans l'insuffisance surrénale », *Presse Médicale*, 19 déc. 1925, p. 961.

— « Acidoses hypoglycémiques », *Presse Médicale*, 1930.

— « Sur la pathogénie des accidents graves de l'insuffisance surrénale », *Presse Médicale*, 7 août 1929.

Mauriac. — « Les troubles de la régulation neuro-endocrinienne dans la pathogénie du diabète », *Presse Médicale*, 2 juillet 1932.

Mauriac et **Saric**. — « La cure insulinique peut-elle guérir le diabète ? », *Paris Médical*, 25 fév. 1939, t. XXIX, pp. 182-186.

Mauriac et **Traissac** (P.). — « L'instabilité de la glycémie au cours de la cure par l'insuline », *Paris Médical*, 7 juillet 1934.

Montgommery. — « Cas de diabète sucré associé à une tuberculose des glandes surrénales », *J. A. M. A.*, 847, 23 mars 1912.

Oppel. — « A propos d'un cas de diabète sucré traité par un procédé opératoire palliatif », *New. Chir. Archiv.*, 1934, p. 546.

Pico Estrada. — *Etude sur la glycémie chez les chiens surrénalectomisés*, C. R. Soc. Biol., t. XCVI, 1927.

Porges et **Adlesberg**. — « Métabolisme des hydrates de carbone dans la maladie d'Addison », *Archiv. f. exper. Path. u. Pharm.*, oct. 1933.

Rabé. — « Maladie d'Addison avec diabète », *Bull. et Mém. Soc. anat. Paris*, p. 459-854, mai 1900.

Rathery, **Hesse** et **Roy**. — « Les troubles humoraux au cours de la maladie d'Addison », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 22 nov. 1935.

Rogoff (J.-M.). — « Maladie d'Addison consécutive à une énervation des surrénales dans un cas de diabète sucré », *J. A. M. A.*, 106-279 (janv. 25), 1936.

— « Production expérimentale d'insuffisance surrénale subaiguë et chronique chez des chiens et des chats », *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 29 juin 1932.

Rogoff (J.-M.) et **Ferrill**. — « Les surrénales et le diabète pancréatique expérimental », *Archiv. of int. Med.*, nov. 1937, t. 60, n° 5, p. 805-816.

Rosenow et **Jaguttis**. — « De l'état du sang dans la maladie d'Addison », *Klin. Wchfft.*, 1922.

Saric. — *Exploration fonctionnelle du pancréas interne à l'état normal dans le diabète sucré, dans le diabète du jeûne et après insulination prolongée*, thèse Bordeaux, 1936.

— « L'épreuve d'hypoglycémie provoquée par injection intraveineuse d'insuline dans les diabètes bronzés », *Gaz. Hebd. Sc. Méd. Bordeaux*, n° 6, 5 fév. 1939.

Takats. — « Méthode chirurgicale pour relever la tolérance du sucre », *Klin. Wchfft.*, 1933, p. 623.

Thaddéa. — « Troubles du métabolisme des hydrates de carbone dans la maladie d'Addison et leur altération par administration d'hormone cortico-surrénale », *Klin. Wchfft.*, 14 : 295-297, mars 1935.

Umber. — « Insuline au cours d'un diabète compliqué de maladie d'Addison », *Mediz. Klinique*, janv. 1928, p. 8.

Wests (S.). — « Diabète associé à une maladie d'Addison », *Trans. of the path. Soc. of London*, 41, 271, nov. 1890.

Imprimerie Bière, 18, rue du Peugue, Bordeaux. — 1941.